Проект!

НАРЕДБА

за изменение на Наредба № 15 от 21 ноември 2019 г. за приемане на Фармако-терапевтично ръководство за лечение на гастроентерологичните заболявания (обн. в ДВ. бр. 95 от 2019 г., доп. бр. 87 от 2020 г., изм. и доп. бр. 43 от 2021 г., изм. и доп. бр. 102 от 2022 г., изм. бр. 52 от 2023 г., изм. и доп . бр. 48 от 2024г.)

§1. Изменя се приложението към член единствен, което се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, съгласно Протокол № ..... от ..... г.

ПРЕДСЕДАТЕЛ
ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

Приложение към член единствен

Фармако-терапевтично ръководство за лечение на гастроентерологичните заболявания

I. ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛНА РЕФЛУКСНА БОЛЕСТ (ГЕРБ)

1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Според дефиницията от Монреал, 2005 г. ГЕРБ е състояние, което настъпва при рефлукс на стомашно съдържимо и причинява проблемни симптоми, и/или усложнения. Стомашният сок попада не само в хранопровода, но и в устната кухина (вкл. ларинкса) и белите дробове.

Основният патогенетичен механизъм при ГЕРБ е излагането на хранопроводната лигавица на въздействието на стомашно съдържимо. Киселината и пепсинът отслабват междуклетъчните връзки, разширяват междуклетъчните пространства и проникват в дълбочина. Контактът им с нервните окончания предизвиква болка (неерозивна рефлуксна болест - НЕРБ) . Значение има и повишената чувствителност на лигавицата на хранопровода. Увреждането на лигавицата възниква когато защитните й механизми са увредени или преодолени. Особено място в патогенезата на ГЕРБ заема хиатусната херния. Възникналите увреждания може да са само на микроскопско ниво, или да доведат до еритем, оток, ерозии или язви, евентуално на стриктури от разрастване на фиброзна тъкан, метаплазия и дисплазия на лигавицата с последваща поява на аденокарцином на хранопровода. НЕРБ и леките степени на рефлукс-езофагита не прогресират съществено при наблюдение в продължение на 10 години, което предполага различия в еволюцията. От друга страна РЕГБ се свързва с Баретовия хранопровод и риск от поява на аденокарцином на хранопровода. Симптомите рязко влошават сериозно качеството на живота, ГЕРБ е призната за социално значимо заболяване. Тя е най-честата болест на хранопровода - 15% до 60% от възрастното население по света съобщава за типични рефлуксни симптоми. Честотата на тези симптоми в развитите страни непрекъснато нараства. Липсват точни епидемиологични данни поради факта, че голяма част от хората страдащи от симптоми на ГЕРБ не търсят лекарска помощ. Засяга еднакво често мъже и жени, но при мъжете е по-голяма честотата на развитие на езофагит (2-3:1) и Баретов хранопровод (10:1). Честотата на ГЕРБ у нас е неизвестна, но клиничните наблюдения насочват, че е висока. По данни на НЦОЗА броят на хоспитализираните случаи с ГЕРБ /езофагит са 5311 за 2012 г. и 5615 случая за 2013 г., и съответно 73.3 и 77.3 случая на възраст 18 и повече години/100000 население. Хоспитализираните пациенти на възраст до 65 г. са 60.6/100000 население за 2012 г. и 65.7/100000 население за 2013 г., съответно 2.6/100000 население и 2.4 /100000 население при възраст над 65 г.

Класификация

Монреалската класификация на ГЕРБ от 2005 г. подразделя заболяването на следните 2 групи: ГЕРБ с езофагеални синдроми и с екстраезофагеални синдроми

1.1.ГЕРБ с езофагеални синдроми

1.1.1. Синдроми със симптоми без лигавични промени при ендоскопско изследване

– Типичен рефлуксен синдром (**неерозивна рефлуксна болест** - НЕРБ) и синдром на рефлуксна гръдна болка

1.1.2. Синдроми с увреждане на хранопровода

- **Рефлукс-езофагит** (РЕ) или ерозивна рефлуксна болест (ЕРБ) - комбинация от симптоми на рефлукс и ерозивни/язвени промени на лигавицата на хранопровода; стриктура, Баретов хранопровод и аденокарцином на хранопровода

1.2. ГЕРБ с екстраезофагеални синдроми

1.2.1. С доказана връзка

- Рефлуксна кашлица, рефлукс ларингит, рефлуксна астма и рефлуксни нарушения на зъбния емайл

1.2.2. С предполагаема връзка

- Фарингит, синузит, идиопатична белодробна фиброза и рецидивиращо възпаление на средното ухо

2. ДИАГНОЗА

2.1. Диагноза, базирана на типичните симптоми

ГЕРБ е свързана с широк спектър от симптоми.

- **Типичните симптоми** за ГЕРБ: пареща болка зад гръдната кост, започваща от епигастриума и отиваща до гърлото (heartburn) и киселите или горчиви **регургитации.** Оплакванията са най-чести скоро след нахранване или на гладно, но могат да възникнат и нощем. Водят до нарушения в съня. Честотата и тежестта на симптомите не корелира с лигавичните промени по лигавицата на хранопровода, но анамнезата за дългогодишни оплаквания е свързана с по-голяма вероятност за Баретов хранопровод..
- Рефлуксната или некардиална гръдна болка може да бъде водещ симптом. Задължително изисква изключване на сърдечно или друго заболяване, за да се приеме като свързана с хранопровода. Други **нетипични симптоми** са гадене и оригване.
- Най-честите **нетипични екстраезофагеални симптоми** са хроничната кашлица, дрезгав глас и хроничният ларингит, но включват още астма, белодробна аспирация, рецидивиращи белодробни възпаления, апнея; нарушен зъбен емайл, промени по езика; хроничен фарингит; внезапна сърдечна смърт (главно в ранна детска възраст) и други. Приемат се като свързани с ГЕРБ след изключване на други възможни причини от съответните органи и системи.
- Дисфагия, одинофагия, повръщане, кървене (желязодефицитна анемия, хематемеза и/или мелена), необяснима загуба на тегло или силна болка в горната коремна половина се приемат за „**алармиращи симптоми”** – предсказват тежко протичане, усложнена болест или рак.

Диагнозата ГЕРБ се приема при наличие на типични симптоми, които възникват два или повече пъти седмично, повтарящи се или персистиращи в продължение най-малко на 3 месеца. Инцидентните рефлуксни симптоми не са достатъчни за диагнозата ГЕРБ. **При възраст над 45 г., алармиращи или продължителни симптоми над 5** г (по-голяма вероятност за Баретов хранопровод) е необходимо извършване на фиброгастродуоденоскопия.

2.2. Ендоскопска диагноза ГЕРБ с или без биопсия и хистологично изследване

Горната гастроинтестинална ендоскопия (**езофагогастродуоденоскопия**) е основният метод за диагнозата („златният стандарт“) на ГЕРБ.

- Доказва или отхвърля езофагит (ерозии, язви), определя тежестта и разпространението на лигавичните промени и установява наличието на усложнения и/или диафрагмална херния. Изключва други патологични процеси.

Ендоскопска биопсия с хистологично изследване от езофагеална лигавица

- Няма съществено значение при рутинната диагноза на НЕРБ и неусложнения рефлукс-езофагит. Взимането на биопсии в случаи с типични симптоми на рефлукс и нормална ендоскопска находка не се препоръчва.
- Ендоскопия с множество циркулярни биопсии през няколко см на различни нива и последващо хистологично изследване е показано при съмнение за Баретов хранопровод, дисплазия и рак на хранопровода.
- Хистологично изследване на ендоскопски получен биопсичен материал от хранопровода трябва още да се извършва и при случаите на рефрактерните на терапия с инхибитори на протонната помпа (ИПП) случаи за изключване на еозинофилен езофагит или ерозивен езофагит с вероятна друга етиология – инфекциозна, грануломатозна, автоимунна.

Над 50% от пациентите с типични симптоми на рефлукс нямат специфична находка при ендоскопското изследване, и се класифицират като НЕРБ.

Оценка на тежестта на рефлукс-езофагита

Според международно общоприетата **Los Angeles ендоскопска класификация** от 1999 г. се определят четири степени на тежест на рефлукс-езофагита:

A. Едно или повече нарушения* на лигавичната цялост с размер до 5мм върху една лонгитудинална лигавична гънка, без да обхващат върховете на съседни лигавични гънки
B. Едно или повече нарушения* на лигавичната цялост с размер над 5мм върху една лонгитудинална лигавична гънка, без да обхващат върховете на съседни лигавични гънки
C. Едно или повече нарушения* на лигавичната цялост, разпростиращи се между две или повече лонгитудинални лигавични гънки, но заемащи по-малко от 75% от циркумференцията на хранопровода
D. Нарушение/я* на лигавичната цялост, обхващащо/и над 75% от циркумференцията на хранопровода

*Нарушенията или дефекти на лигавичната цялост включват ерозии и язви Los Angeles класификацията не включва наличието на стриктура или Баретов хранопровод. Установяването им се описва отделно.

По-стара, но все още използвана в България е модифицираната класификация на **Savary-Miller** от 1981 г., при която се разграничават пет степени на тежест:

I. Единични или изолирани неконфлуиращи ерозии
II. Множество конфлуиращи, но нециркумферентни ерозии
III. Циркумферентни ерозии
IV. Хронични лезии: язви и/или стриктури и/или къс хранопровод (фиброзни промени), самостоятелно или в съчетание с промени от 1 до 3 стадий
V. Цилиндричен епител над Z-линията - Баретов хранопроовод, самостоятелно или в съчетание с промени от 1 до 4 стадий.

При ендоскопско съмнение за **Баретов хранопровод** се определя циркумферентната (С) и максимална (М) дължина на Баретовия сегмент в cm спрямо гастро-езофагеалната връзка според Пражката класификация или се описва като дълъг (>3см) и къс (<3см) сегмент**.** Хистологичното изследване отхвърля или потвърждава това съмнение и определя вида на **метаплазията - от стомашен тип или специализирана интестинална метаплазия.**

За подобряване на диагнозата на ендоскопски невидими участъци на метаплазия, дисплазия или ранен аденокарцином се препоръчват допълнителни ендоскопски техники, като увеличителна хромоендоскопия с р-р на оцетна киселина, електронна хромоендоскопия с NBI и други методи с целенасочени биопсии.

2.3. Други допълнителни диагностични методи

2.3.1. Контрастна рентгенография с бариева каша или водноразтворим контраст

- Много ниска чувствителност и специфичност за ГЕРБ - не трябва да се използва като основен диагностичен метод
- Дава допълнителна информация при хиатална херния и стриктури, понякога полезна за диференциалната диагноза

2.3.2. Функционални изследвания

- **24-часова pH-метрия** определя честотата и тежестта на рефлуксните епизоди, средното pH в хранопровода и връзката със симптомите; процент от време, през което pH в хранопровода е под 4, е най-важният критерий за разграничаване на патологичен от физиологичен рефлукс. Показана е при атипични или резистентни на лечение симптоми; неясни симптоми при негативна ендоскопия; преди и след антирефлуксна операция и персистиране на оплакванията.
- **Импедансно pH мониториране** (многоканален интралуменен импеданс) – средство за доказване както на киселинен, така и на алкален рефлукс - полезен за преоценка на лечение
- **Езофагеалната манометрия** – няма самостоятелно значение при ГЕРБ; в комбинация с 24-часова pH метрия - разкрива връзката между мотилитета на долния езофагеален сфинктер на хранопровода и рефлуксните епизоди, използва се предимно пред- и следоперативно.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Целите на лечението на ГЕРБ включват:

- Овладяване на симптомите (симптоматична ремисия) или поне до степен те да не нарушават качеството на живот на болния
- Оздравяване на лигавичните промени на хранопровода (ендоскопска ремисия)
- Предпазване от усложнения
- Поддържане на ремисия (предпазване от рецидиви)
- Нормализиране качеството на живота

Лечението на ГЕРБ включва общи мерки, фармакологично, ендоскопско и хирургично лечение. фармакологично лечение остава основно.

3.1. Общи мерки

Препоръчва се отслабване на тегло при наднормено тегло/затлъстяване; често, бавно и спокойно хранене на марки порции храна, прием на храна поне два часа преди лягане; повдигане на горната част на тялото при сън; избягване на стягащо корема облекло и продължително наведено положение на тялото; ограничаване на дразнещите хранопровода храни и силни подправки, напр. газирани напитки, цитрусови плодове и сокове, туршия, шоколад, кафе, силни подправки и др.

Нямат сигурно доказан терапевтичен ефект

3.2. Фармакологична терапия

Включва три етапа: първоначално – индуциращо овладяване на симптомите и оздравяване на лигавицата; при постигане на тези цели - поддържащо лечение; и лечение на рецидивите.

3.2.1. Инхибиторите на протонната помпа (ИПП) - omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole и rabeprazole, приети перорално са основното средство за лечение на ГЕРБ.

- По-добър ефект по отношение на контрола на симптомите, оздравяването на лигавичните нарушения (80–85%), скоростта на оздравяване на лигавичните нарушения, честотата на релапсите и поддържането на по-високо средно pH в хранопровода в сравнение с H2-блокерите и прокинетиците.
- По-значимо облекчаване на симптомите при наличие на рефлукс-езофагит – 70-80%, отколкото при НЕРБ – 50-60%.
- Ефект при екстраезофагеалните прояви.
- Намален риск от развитие на дисплазия при продължителен прием на ИПП при Баретов хранопровод.

Ефективността на omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole и rabeprazole по отношение на оздравяването на лигавицата и контрола на симптомите е сходно, поради което лечението може да се проведе с всеки един от тях.
ИПП се приемат орално сутрин, 30-60 мин преди хранене при еднократен прием и 30 мин преди закуска и вечеря - при двукратно дозиране. Антисекреторният им ефект намалява при прием преди лягане или след хранене (неактивирани протонните помпи).

Терапевтичен алгоритъм

При неендоскопирани болни (диагноза базирана на симптомите), НЕРБ, рефлукс-езофагит I и II степен – **първоначалното лечение** включва **пълна (стандартна) доза ИПП приета перорално еднократно сутрин** (20 mg за omeprazole, 20-40 mg за esomeprazole, 40 mg pantoprazole; 30 mg за lansoprazole; 20 m g за rabeprazole) за 4-8 седмици.

При ***ГЕРБ, диагностицирана на база на симптомите*** и непълно повлияване на симптомите в края на 4 седмица се препоръчна ендоскопско изследване. По-нататъшното лечение е в зависимост от ендоскопската находка.

НЕРБ – **Първоначално лечение - ИПП стандартна доза за 4-8**	
1.Липса на симптоми - терапията може да се прекрати	*1.Персистиране на оплакванията* – лечение с **ИПП до 12 седмици**
	2.Персистиране на оплаквания в края на 3 месец – преоценка на диагнозата и терапията Корекция на антисекреторната терапия - **стандартна доза ИПП сутрин и вечер**
Поддържащото лечение - с **половината от началната доза ИПП** сутрин или само **„при нужда“**, а ако тази по-ниска доза не се понася добре – **с пълна доза ИПП**	

Лечението „при нужда“ (on dem and therapy) е показано главно при НЕРБ и оздравял пациент. При този тип лечение пациентите могат да спират лечението по време на ремисиите и да приемат лекарствените продукти, когато симптомите рецидивират. Подходът „при нужда“ показва ефективност по отношение контрола на симптомите и честотата на релапсите като при продължителен или интермитентен прием, при по-добър комплайънс от страна на пациентите.

Рефлукс-езофагит (LA A-B, SM I-II) - **Първоначално лечение - ИПП стандартна доза за 8 седмици**
Ендоскопски контрол в края на периода (на 2-ти месец) - по показания

Добър контрол на клиничната симптоматика - продължава с поддържащо лечение	*Липса на добър контрол на симптомите* или *липса на задоволителен ефект от контролната ендоскопия* – терапевтичният курс с **ИПП** се **продължава**, а дозата се **оптимизира**, като може да се увеличи до **максимум 160** mg**/24**.
Поддържащото лечение - с **половината от началната доза ИПП, еднократен прием ИПП;** рядко е възможно само „**при нужда“.** Ако тази по-ниска доза не се понася добре	
– **с пълна доза ИПП**	

Тежък рефлукс-езофагит (LA C-D, SM III-V) **Първоначално лечение** - двойна **доза ИПП, разделена на сутрешен и вечерен прием за 8-12 седмчици**	
Ендоскопски контрол- в края на 3 месец	
Добър контрол на клиничната симптоматика и оздравяване на лигавичните нарушения - продължава с поддържащо лечение	*Липса на добър контрол на симптомите* или *липса на задоволителен ефект от контролната ендоскопия* – терапевтичният курс с **ИПП** се **продължава**, а дозата се **оптимизира**,вкл. връщане към двукратна доза ИПП; Дозата ИПП може да се увеличи до **максимум 160мг/24** Обсъжда се и алтернативна терапия
Поддържащото лечение - с **половината от дозата ИПП,** довела до лигавично оздравяване, като **продължителен или интермитентен прием**. Ако пониженатa доза ИПП не е достатъчна за адекватен контрол на симптомите, постепенно се титрира до достигане на **минимално ефективна доза ИПП**	

ГЕРБ е рецидивиращо заболяване. След прекратяване на терапията, при около 2/3 от пациентите с НЕРБ се наблюдават **релапси** в рамките на 6 месеца, докато при пациентите с рефлукс-езофагит LA B-C този процент е почти 100%. Рискови фактори с предсказваща стойност за възникване на клиничен релапс са:

- Тежки моторни нарушения и диафрагмалната херния
- Тежки лигавични промени при ендоспопско изследване
- Остатъчни клинични оплаквания и бавно оздравяване след адекватен като дозировка на ИПП и продължителност курс на лечение

Част от пациентите не реагират на терапия с ИПП, и се класифицират като **рефрактерни на терапия с ИПП** или нон-респондери. Дълга продължителност на заболяването и затлъстяването са допълнителни рискови фактори за неефективност на терапията с ИПП. Няма общоприет консенсус при какви дози използвани ИПП, каква продължителност на лечението, при каква степен на неповлияване на симптомите (частична или пълна) даден пациент следва да се приеме за рефрактерен на ИПП. Поведението включва:

- Оценка на най-честите фактори, свързани с непълен терапевтичен отговор: липса на сътрудничество / непридържане към лечението, неправилен прием или недостатъчна доза
- Задължителен ендоскопски контрол - за оценка на динамиката на промените на лигавицата на хранопровод.

Преоценка на симптомите - възможни екстраезофагеални причини, за оплакванията; некиселинен рефлукс; нощен пробив - загуба на антисекреторния ефект на ИПП нощем (“nocturnal gastric acid breakthrough” и “acid rebound” феномен) - спадане на

pH в стомаха под 4 за повече от 1 час на фона на ИПП два пъти дневно)
При рефрактерните на ИПП пациенти възможностите за терапевтично поведение са:

- Инструктиране на пациентите за правилен прием на лекарствата
- Повишаване на дозата или продължителността на приеманите лекарства
- Смяна на лекарствения продукт с друг ИПП (натрупват се доказателства за индивидуални различия в ефективността на дадено лекарство)
- Добавяне на Н2-блокер, прокинетик, алгинати към схемата на лечение
- Осъждане на алтернативно лечение – ендоскопскоо или хирургично.

Релативната ефективност на антисекреторните схеми на лечение е: висока доза ИПП (160 mg) -2 х дневно по 80 mg + Н2-блокер преди лягане> ИПП 2 х дневно > ИПП сутрин + Н2-блокер преди лягане > ИПП еднократно дневно > Висока доза Н2 блокер> Н2 блокер > антиациди, алгинати > терапия „при нужда"

Продължителното лечение с ИПП изисква**:**

- Изследване за Helicobacter pylori и лечение при позитивен резултат

Страничните ефекти от провеждането на терапия с ИПП, особено продължителното изисква контрол за поява на странични ефекти и съответно на това поведение, и лечение според КХП (напр. главоболие, диария, диспепсия, повишен риск от инфекция с Cl. difficile, остеопороза, повишен риск от придобита в обществото пневмония и други).

3.2.2. Н2-блокери

- **Ranitidine** – 150 mg сутрин и вечер или 300 mg вечер (след последното хранене или преди лягане) дневно за период от 8-12 седмици. Дозата може да бъде увеличена на 150 mg 4 пъти дневно за период до 12 седмици. Обичайната поддържаща доза е 150 mg сутрин и вечер.
- **Famotidine** – 20 m g сутрин и вечер преди сън или 40 m g еднократно в часовете преди сън, в продължение на 10 -12 седмици
- Имат ограничено приложение при лечението на ГЕРБ, само в комбинация с ИПП. Добавянето на Н2-блокер към схемата като еднократен прием (вечер преди лягане) води до по-добър контрол на нощните симптоми.
- Могат да бъдат прилагани и като терапия „при нужда"
- Нямат значение за подобрение на честотата или степенна на лигавично оздравяване или честотата на рецидивите. При значителен процент от пациентите се развива тахифилаксия към Н2-блокера за период от 4-6 седмици след началото на приложението.

3.2.3. Алгинати и антиациди

3.2.3.1. Алгинати:

- Натриев алгинат/Натриев хидроген карбонат/Калциев карбонат - 250 m g/133,5 mg/80 mg таблетки за дъвчене - при поява на симптоми 2-4 таблетки след хранене и преди сън (до четири пъти дневно), или при нужда;
- Натриев алгинат/Натриев хидроген карбонат/Калциев карбонат - 500 mg/10 ml + 267 mg/10 ml + 160 mg/10 m l перорална суспензия - 10-20 ml след хранене и преди сън или при нужда;
- Натриев алгинат/Натриев хидроген карбонат/Калциев карбонат - Сашета 500 mg/10 ml + 267 m g/10 ml + 160 mg/10 m l перорална суспензия - едно до две сашета след хранене и преди сън или при нужда.

Алгинатите образуват механична бариера срещу гастроезофагеалния рефлукс - антирефлуксна "запушалка" от алгинатов филм. Поддържат pH > 4 в лигавицата на хранопровода. Минималната неутрализация на стомашната киселинност е без риск от "rebound" и не нарушава процеса на храносмилане. Имат основна роля в повлияването на т.н. постпрандиален киселинен "джоб", който не се променя от прием на ИПП. Разположен е в проксималната част на стомаха, където се натрупва небуферирана

стомашна киселина. Образува се в рамките на 15 мин. и трае до 2 часа след хранене – резервоар за постпрандиален киселинен рефлукс. Комбинираният прием на алгинат+антиацид скъсява дистално позицията на киселинния "джоб" и съответно нивото, на което се променя pH. Алгинати са показани при лека до умерена ГЕРБ като монотерапия или когато ИПП са противопоказани (напр. при бременност). Те са помощно средство при лечение с ИПП без да оказват влияние върху бионаличността им при лечение на рефрактерна ГЕРБ. Показани са още при персистиращите симптоми и в случай на "rebound" след прекъсване на терапията с ИПП, както и като поддържаща терапия при прекратяване на лечението с ИПП или низходяща терапия ("step-down").

3.2.3.2. Антиациди: Прилагат се инцидентно при симптоми на ГЕРБ

3.2.4. Прокинетици

Domperidone – от 10 mg до 30 mg (1 до 3 таблетки) дневно преди хранене или **Itopride** hydrochloride от 50 mg до 150 mg (1 до 3 таблетки) дневно или 3 по ½ таблетка(25 mg - 75 mg) дневно преди ядене. В комбинация с ИПП може да доведат до по-добър контрол на симптомите при част от пациентите. Положителният им ефект се изразява в повишаване на налягането на ДЕС, усилване на хранопроводната перисталтика и ускорено стомашно изпразване.

3.2.5. GABA(B) агонист

- **Baclofen** в доза 5 mg до 20 mg 3 пъти дневно PO е показал ефективност при ГЕРБ, особено НЕРБ поради намаляване на транзиторната релексация на ДЕС и рефлуксните епизоди; намаляване на постпрандиланите киселинни и некиселинни рефлуксни епизоди и нощните рефлуксни епизоди.
- Прилага се при пациенти с ГЕРБ, рефракторни на лечение с ИПП в максимални дози и оптимална продължителност. Все още няма налични данни от проучвания за дълготрайния ефект от приложението на baclofen.

3.2.6. Sucralfate

- Показан е единствено при бременни жени със симптоми на рефлукс. Не е показал ефективност (самостоятелно или в комбинация) при лечение на рефлукс-езофагит.

3.3. Алтернативни на фармакологичното лечение методи

3.3.1. Хирургично лечение

- Фундопликация - класическа „отворена" или лапароскопска
- Показания: при пациенти, при които дълготрайната терапия с ИПП е била неефективна, особено при диафрагмална херния или Баретов хранопровод
- След внимателно обсъждане на ползата и рисковете от евентуална хирургична интервенция, и да се съпоставят с тежестта на клиничната симптоматика.
- При всички пациенти обсъждани за хирургично лечение трябва задължително да са изключени ахалазия и склеродерма-подобни промени на хранопровода, при възможност с манометрия. Преоперативно pH-мониториране е задължително при пациенти с НЕРБ, преценени като показани за хирургично лечение.
- Най-добрите резултати от хирургичното лечение на ГЕРБ след 5 години са равни на тези от лечението с ИПП
- Не намалява риска за поява на Баретов хранопровод или аденокарцином

3.3.2.Ендоскопско антирефлуксно лечение

- Вкючват сравнително нови методи в областта на долния езофагеален сфинктер (склерозиране, ендоскопска сутура, вкл. сутуриране на езофагеална херния, Stretta

процедура, гастропликация, радиофреквентна аблация), които обаче не са показали по-добри резултати от фармакологичното или хирургично лечение при дългосрочно проследяване, особено при болни без хиатална херния. Въпреки, че намалява приема на ИПП, не се достига трайно продължително прекратяване на приема на ИПП за купиране на рефлусните симпотми. За по-новите техника (напр. трансоралната безинцизна фундопликация, LINX рефлуксен пръстен), все още няма достатъчно продължителни данни за оценка на ефективността им.

- Ендоскопското лечение е показано при строго селекционирани пациенти показани за инвазивно лечение, но с противопоказания за хирургично такова.

3.4. Екстраезофагеални изяви

- Екстраезофагеалните симптоми са сравнително чести при ГЕРБ. Терапията изисква по-високи дози и/или по-продължителен курс на приложение на ИПП за повлияване на симптоматиката (фиг. 1), като процентът на рефрактерност към ИПП е относително висок.
- Приема се мултифакторна етиология, като ГЕРБ се разглежда по-скоро като ко-фактор, отколкото като причина за развитието им. Пациентите с астма, ларингит и хронична кашлица следва целенасочено да се изследват за наличие на ГЕРБ, и само при клинични съмнения за съучастието и в патогенезата на тези състояние, да се провежда терапия с ИПП.

Фигура 1. Поведение при нетипични симптоми на ГЕРБ



3.5.Стриктури

- Относително рядко усложнение на рефлукс-езофагита
- Ендоскопската балонна дилатация или бужиране са основен метод за лечение, самостоятелно или в комбинация с ендоскопско протезиране - временно поставяне на стент до достигане на желаната дилатация на стеснената част на хранопровода
- При неподатливите на дилатация стриктури в допълнение може да се инжектира кортикостероид (40 mg в четири различни квадранта) на фона на продължителна терапия с ИПП.

4. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БАРЕТОВ ХРАНОПРОВОД

Баретовият хранопровод е единственото усложнение на ГЕРБ с малигнен потенциал. Рисковите фактори за развитието на интестинална метаплазия включват затлъстяване, мъжки пол, давност на заболяването > 10 г., възраст > 50 г., хиатална херния. Интестиналната метаплазия се счита за междинен етап във възникването на аденокарцином на хранопровода. Крайъгълен камък в този процес е появата на дисплазия, която е облигатна преканцероза. Според Виенската класификация на неоплазмите на хранопровода хистологичната диагноза включва:

- Негативна за дисплазия (липсва)
- Суспекция (неопределена) за дисплазия (ДД с реактивни промени/реактивна кардия)
- Позитивна: Леко-степенна дисплазия (ЛСД) или тежкостепенна дисплазия (ТСД) Диагнозата на дисплазията, вкл. "неопределена", трябва да се потвърди от двама експерти в гастроинтестиналната патология.

Имунохистохимичното изследване на експресията на p53 може да подобри диагнозата на дисплазията и се препоръчва за рутинната практика

Ендоскопски скрининг за Баретов хранопровод

- Ендоскопски скрининг за Баретов хранопровод на всички случаи със симптоми на гастро-езофагеален рефлукс не е оправдан.
- Показан е при пациенти с хронични симптоми на ГЕРБ и множество рискови фактори - възраст ≥ 50 г., мъжки пол, затлъстяване (най-малко 3) и/или лица с фамилна анамнеза за Баретов хранопровод или аденокарцином на хранопровода при поне един роднина от първа линия

Поведението включва:

- Лечение на ГЕРБ
- Хемопревенция за намаляване риска за малигнена трансформация
- Ендоскопско проследяване за поява на дисплазия/ЕАК
- Лечение на дисплазия или интрамукозен аденокарцином

При всички пациенти с Баретов хранопровод е показано провеждането на антисекреторно лечение за облекчаване на симптомите и лекуване на рефлукс- езофагита. **ИПП** са най-подходящите лекарствени продукти за контрол на рефлуксните симптоми, в дози и продължителност като при ГЕРБ без Баретов хранопровод. Използването на по-високи дози ИПП не води до редуциране на честотата на възникване на дисплазия и рак, и не се препоръчва. Хирургия трябва да се обсъжда при лош или частичен ефект на ИПП върху симптомите. ИПП са задължителни за възстановяване на лигавицата след ендоскопска аблация. Сквамозните острови при Баретов хранопровод са синоним на непълно оздравяване след продължително лечение с ИПП или ендоскопската аблация. Изискват специално внимание и проследяване. Липсват доказателства, че потискането на киселинна секреция е **хемопревенция.** Антирефлуксната хирургия не превъзхожда фармакологичната киселинна супресия за превенция на неопластичната прогресия на Баретов хранопровод. Няма достатъчно доказателства за ефективност на АСК/НСПВС или други профилактични средства.

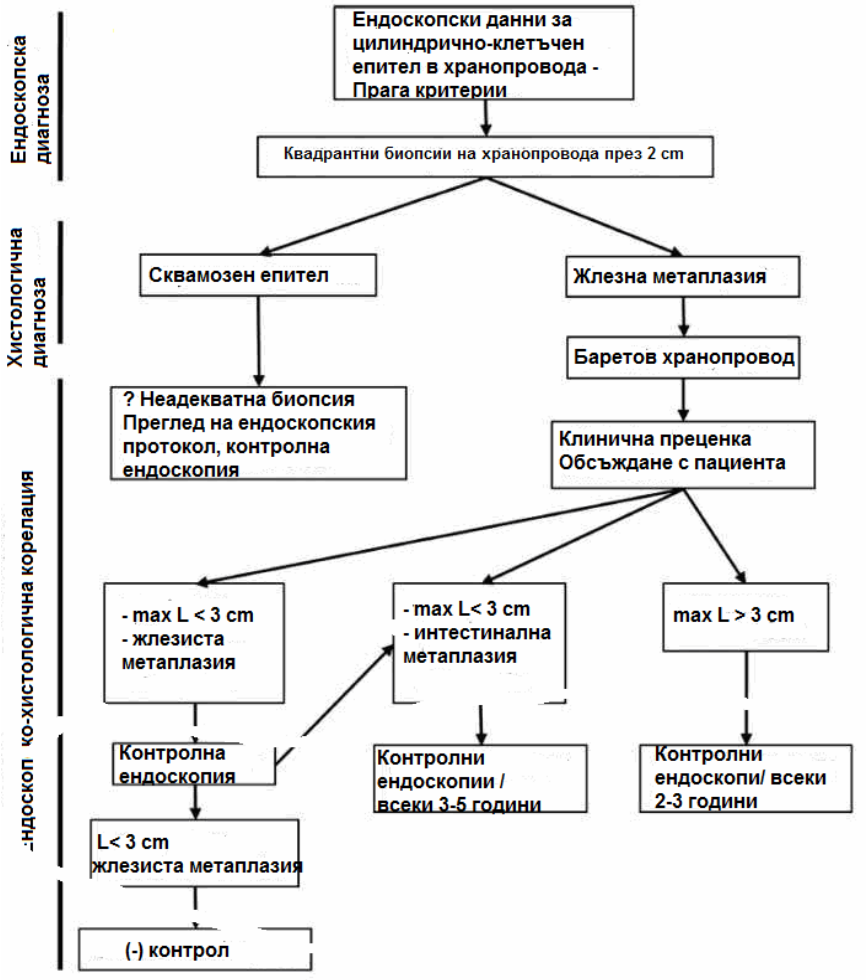
При вече установен Баретов хранопровод, **ендоскопското проследяване** е задължително, като интервалите зависят от наличието на дисплазия.

При пациенти с БХ с дължина до 3 см, без ИМ или дисплазия, повторна ендоскопия с биопсии от четири квадранта се препоръчва за да се потвърди диагнозата. Ако повторната ендоскопия потвърждава липсата на ИМ, по-нататъшно проследяване по този протокол не се препоръчва (рисковете от ендоскопията вероятно надхвърлят ползите).

При пациентите с Баретов сегмент с дължина до 3 см, с интестинална метаплазия, ендоскопско проследяване се препоръчва на всеки 3-5 години, а при тези с дължина над 3см или по-дълъг - на всеки 2-3 години (фиг. 2). Наличието на изявени клинични

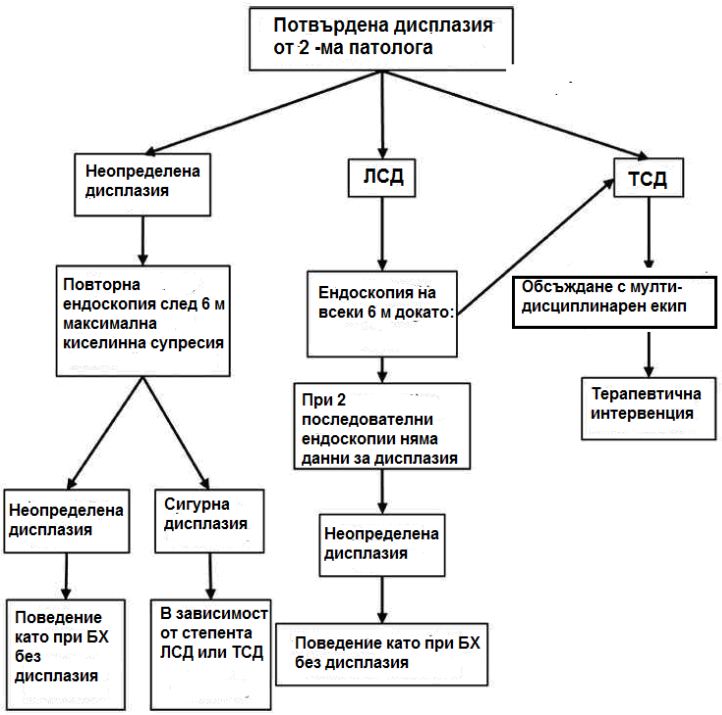
симптоми обикновено налага по-къси интервали на проследяване.

Фигура 2. Поведение при Баретов хранопровод без дисплазия



При доказана нискостепенна дисплазия, ендоскопските контроли се провеждат на всеки 6 месеца (фиг. 3). При доказана високостепенна дисплазия пациентът се насочва за терапевтична интервенция. При ендоскопското проследяване освен „оглед“ на лигавицата се взима задължително и биопсичен материал. Настоящият консенсус включва взимане на 4 биопсии (от 4 различни квадранта) на всеки 2 см при пациенти без дисплазия, и на всеки 1см при доказана или суспектна дисплазия.

Фигура 3. Поведение при Баретов хранопровод с дисплазия



Ендоскопското лечение на Баретовия хранопровод към момента е основен метод на избор. Прилага се при наличие на дисплазия, като при установяване на високостепенна дисплазия това се прави във възможно най-кратък срок. Използват се няколко техники:

Радиофреквентната аблация (РФА) е ефективен метод, чрез който могат да се третират големи участъци метапластична лигавица на един сеанс. Понастоящем се препоръчва като първи метод на избор при нискостепенна дисплазия, а при високостепенна като алтернатива на ендоскопската мукозна резекция (EMP) и ендоскопската субмукозна дисекция (ЕСД), ако те не могат да бъдат използвани по технически причини. Използването на РФА при нискостепенна дисплазия в >90% води до унищожаване на метаплазията и развитие на нормален сквамозен епител. Прилагането на РФА се препоръчва от някои и при строго селектирани пациенти с недиспластичен Баретов хранопровод, при наличие на множество рискови фактори за развитие на рак. Ако аблация не може да бъде проведена, болният се проследява на 6 месеца (фиг. 4). Приложението на РФА при доказана високостепенна дисплазия води до забавяне на прогресията до рак, а при голяма част от пациентите до ерадикация на метаплазията.

Фотодинамичната терапия е с индикации подобни на тези за РФА, и близка ефективност. Приложението и е много по-ограничено.

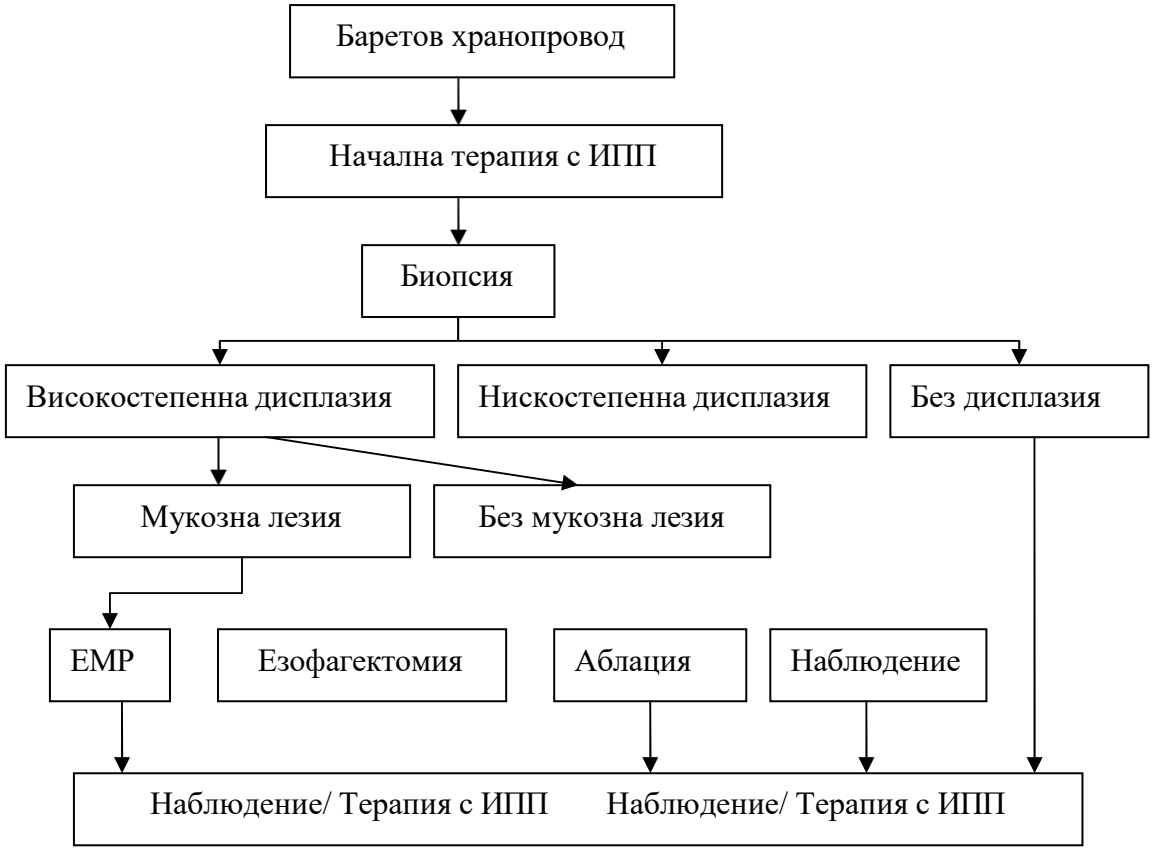
Използването на аргон-плазмена коагулация за деструкция на метапластичната тъкан при нискостепенна диспазия се прилага в последните години. Все още няма публикувани данни от големи проучвания за ефективността в сравнение с РФА. Към момента не е уточнено приложението и при високостепенна дисплазия.

Ендоскопската мукозна резекция (EMP) може да бъде използвана като диагностична и като терапевтична процедура при Баретов хранопровод. Показана е при

пациенти с дисплазия, при които могат визуално да се отдиференцират мукозни патологични промени. Свързана е с по-висок процент усложнения (основно перфорация, кървене, развитие на стриктури след време) от РФА, и третирането на големи метапластични участъци е проблематично, поради което понастоящем все още се препоръчва като втори избор.

Ендоскопската субмукозна дисекция (ЕСД) е техника, наскоро възприета в Европа за третиране на Баретов хранопровод. Показана е при ниско- и високостепенна дисплазия и carcinoma in s itu. Все още не е уточнено приложението и при липса на дисплазия. Позволява пълното отстраняване на големи участъци метапластична тъкан. Манипулацията е технически много трудна, свързана с потенциално тежки усложнения (перфорация, кървене, медиастинит, пневмомедиастинум, перитонит), и се прилага само във високоспециализирани центрове от екипи с много голям опит. Все още няма натрупан голям обем третирани пациенти, за подробна оценка на ефективността.
Хирургичното лечение остава за малка група пациенти с високостепенна дисплазия и неуспех за ерадикацията и с ендоскопски техники, и за такива с вече възникнал карцином.

Фиг. 4. Терапевтичен подход и наблюдение при болни с хранопровод на Barrett



II. ЯЗВЕНА БОЛЕСТ

1.ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Язвената болест (част от спектъра на пептичните язви) представлява дефект на стомашната или дуоденалната лигавица, който в дълбочина преминава muscularis mucosae и е с диаметър ≥ 5 mm. Значително по-рядко пептична язва се развива в дисталната част на хранопровода, в тънкото черво след гастроентеростомия и в Мекелов дивертикул съдържащ функциониращи стомашни жлези. По-повърхностните лезии се класифицират като ерозии. Заболяването възниква в резултат на пептичното действие на солната киселина при намалена резистентност на гастродуоденалната лигавица.

Основните причини за възникване на пептична язва са:

- Инфекция с *Helicobacter pylori (Hp)*- до 80% при стомашна язва (СЯ) и до 95% при дуоденална язва (ДЯ)
- Прием на лекарства –НСПВС, АСК, антитромбоцитни средства и антикоагуланти самостоятелно или в комбинация помежду им или с кортикостероиди, цитостатици и други.

Допълнителни фактори за възникване на пептична язва са: наследственост, мотилитетни нарушения, вредни фактори – тютюнопушене, алкохол, психосоциални стресови фактори, други заболявания – ХОББ, белодробна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза, бъбречна недостатъчност или трансплантация и други.

Редки причини за *Hp (-)* СЯ са пенетриращи тумори (стомашен аденокарцином или лимфом), рак на панкреаса, ектопична панкреасна тъкан, болест на Crohn, HIV инфекция, а за *Hp (-)* ДЯ - синдром на Zollinger-Ellison, глутенова ентеропатия, системна мастоцитоза, амилоидоза тип IV, полицитемия вера, хиперкалциемия/хиперпаратиреоидизъм, склеродермия, карцином на дуоденума, саркоидоза. ДЯ и СЯ имат много общи характеристики по отношение на патогенеза, диагноза и лечение, но се считат за две отделни заболявания. Пептичните язви могат да бъдат единични или множествени. Най-често СЯ е разположена по малката кривина, а дуоденалнита - в булбуса. Заболяването има хронично-рецидивиращ характер. Активната язва води до нарушено качество на живота, намалена работоспособност и поява на редица сериозни усложнения, които възникват в около 1/5 от случаите. Някои от тях, като кръвоизлив или перфорация, са живото-застрашаващи. СЯ е преканцероза за поява на аденокарцином на стомаха. Ето защо ранната диагноза, лечението и профилактиката на рецидивите са от изключителна важност. Язвената болест е призната за социално-значимо заболяване в развитите страни по света.

През 90-те години честотата на пептичната язва в България бе 6.4/1000 души население. Понастоящем няма точни данни за реалната заболеваемост. По данни на НЦОЗА броят на хоспитализираните случаи със СЯ и ДЯ без кървене са 8658 за 2012 г. и 8419 случая за 2013 г., и съответно 140.7 и 137.7 случая на възраст 18 и повече години/100000 население. Хоспитализираните пациенти на възраст до 65 г. са 103.4/100000 население за 2012 г. и 100.1/100000 население за 2013 г., съответно 267.9/100000 население и 262.7 /100000 население при възраст над 65 г. СЯ е еднакво честа при двата пола, среща се главно след 40-годишна възраст с пик 60-64г. ДЯ засяга два пъти повече мъже, обикновено се открива във възрастта 30-50г и е 4 пъти по-честа от стомашната язва.

2. ДИАГНОЗА

2.1. Клинични белези

Най-характерният клиничен симптом е болка в епигастриума – спонтанна и

палпаторна. При СЯ болката се появява по време или скоро след хранене. При ДЯ болката настъпва на гладно, обикновено няколко часа след нахранване или през нощта.

Намалява след прием на храна (мляко) и антиациди. Възможно е безболково протичане и първоначално клинично представяне с някое от усложненията на язвата като кървене от горния ГИТ и/или перфорация (особено при употреба на НСПВС, АСК).

Придружаващи симптоми могат да бъдат киселини (пирозис), повръщане при изострена язва с облекчаване на болката, други диспептични симптоми, но не ранно засищане.

„**Алармиращи симптоми",** които предсказват тежко протичане, усложнена болест или рак са кървене (желязодефицитна анемия, хематемеза и/или мелена), необяснима загуба на тегло, неповлияващо се повръщане или силна болка в горната коремна половина.

2.2. Езофагогастродуоденоскоопия или т.н. фиброгастроскопия (ФГС) с биопсии и хистологично изследване

Златен стандарт за поставяне на диагнозата е ФГС. Доказва язвен дефект - вид, дълбочина, локализация; кървене и неговата степен. Не може със сигурност да разграничи пептична язва от язвена форма на стомашен рак. В комбинация с биопсии доказва или отхвърля язва при злокачествено заболяване, диагноза на Нр и оценка на лигавицата на стомаха и дуоденума – гастрит, друго подлежащо заболяване. Противопоказана е при перфорация. Биопсии с последващо хистологично изследване са задължителни при стомашна язва (първа диагноза и контрол). Биопсичен материал е необходим и за диагнозата на *Hp* инфекция – бърз уреазен тест, хистологично или микробиологично изследване. Ендоскопията е неотложна при рецидивиращи или рефрактерни симптоми, възраст >45 г., фамилна анамнеза за стомашен карцином и други рискови фактори, алармиращи симптоми и анамнеза за стомашна язва, а спешна – (24-48 ч.) при белези на остро кървене от горния ГИТ.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение на неусложнена язвена болест

Целите на лечението са облекчаване на болката и другите симптоми, епителизация на язвата, предотвратяване на рецидиви и усложнения.

Препоръчва се избягване на предизвикващите симптоми храни и червено вино – при активна язва.

Фармакологичното лечение включва

- **Антисекретори**. **Инхибиторите на протонната помпа(ИПП)** в стандартна доза - 20 mg omeprazole, 20-40 mg esomeprazole, 40 mg pantoprazole, 30 mg lansoprazole и 20 mg rabeprazole приети 1-2 пъти дневно перорално са основното средство за лечение на язвената болест. Н-2 блокерите и антиацидите се използват за корекция на симптомите само при „нужда".
- Различни схеми за **ерадикация на *H. pylori*** инфекцията

При неуспех от фармакологичното лечение и при чести рецидиви и усложнения се обсъжда **оперативо лечение**

3.1. Лечение при *Hp* (+) пептична язва

- Започва с ерадикационен курс и може да продължи с ИПП в стандартна доза РО 1-2 пъти дневно.
- Поддържащото лечение може да включва антисекретори (ИПП, Н2-блокери) или антиациди - интермитентно или при поискване.
- Повторно изследване за *H. pylori* се провежда 6 до 8 седмици след приключване на

лечението, според размера на лезията.

3.2. Лечение на дуоденална язва

- При *Hp* (+) ДЯ – ерадикация на инфекцията
- След доказване на успешна ерадикация, контролна ендоскопия не е задължителна.
- Продължително лечение с ИПП (1-2 пъти дневно за 1 - 2 месеца) се извършва при: *Hp* (-) дуоденална язва, персистиране на оплакванията след ерадикация, голяма язва (> 10 mm), пушачи, деформация на дуоденума, усложнения /анамнеза за кръвоизлив и/или перфорация
- При неповлияване на оплакванията до 3-ия месец се налага повторна ендоскопия с биопсии и изследване за *Hp.*
    - При наличие на язва се оценява сътрудничеството на пациента, прекъсване на лечението
    - Лечението е с ИПП за продължителен период и ерадикация, ако такава още не е постигната
    - При неуспех трябва да се обсъди хирургично лечение

3.3. Лечение на стомашна язва

- Поведението при *Hp* (+) СЯ включва ерадикационен курс последван от ИПП в стандартна доза PO 1-2 пъти дневно за 4 – 8 седмици
- Лечението при *Hp* (-) СЯ се провежда с ИПП за 4- 8 седмици.
- И в двата случая е необходима задължителна повторна ендоскопия с биопсия и хистологично изследване след 6 до 8 седмици от началото на лечението. Трябва да се изключи малигнено заболяване.
- При оздравяла СЯ и успешна ерадикация е необходимо само проследяване.
- При оздравяла СЯ и персистираща *Hp* инфекция се прави оценка на сътрудничеството на пациента, взема се биопсия и клетъчни култури за антибиограма, провежда се *повторна ерадикация* и ИПП за 4 седмици.
- При неоздравяла СЯ и персистираща *Hp* инфекция е необходима *повторна ерадикация* и ИПП за 4 седмици, както и контролна ФГС с биопсии след повече от 4 седмици.
- Ако язвата пак персистира или дефектът нараства се пристъпва към хирургично лечение.

При всяка **неоздравяла язва** трябва да изключите лош комплайънс, малигнено заболяване, неуспешна диагноза на *H. pylori* инфекция, употреба на НСПВС, други улцерогенни лекарства и редки причини като синдром на Zollinger-Ellison и болест на Crohn.

Ако **симптомите рецидивират** след началното лечение, ИПП се назначават в най-ниската възможна доза за контрол на симптомите. Да се обсъди и възможността за лечение „при нужда“.

3.4. Лекарствено индуцирана язва

- При пациенти с пептична язва приемащи НСПВС, АСК, антитромбозни средства или антикоагуланти, самостоятелно или в комбинации, вкл. с кортикостероиди се препоръчва спиране на лекарствените продукти, намаляване на дозата смяна на лекарството ако е възможно.
- Лечението включва стандартна доза ИПП еднократно дневно, по изключение -Н2-блокер стандартна доза 2 пъти дневно PO - за 8 седмици, а при наличие на *H. pylori* инфекция - ерадикационна терапия
- При пациенти, които продължават да приемат НСПВС след оздравяване на язвата, да се обсъдят потенциалните рискове от приема на НСПВС. Да се обмисли използването им само при нужда, намаляване на дозата, смяна на НСПВС с парацетамол, използване на алтернативни аналгетици или ниска доза ибупрофен. При пациенти с висок риск (предишна улцерация), при които лечението с НСПВС е

необходимо, да се обсъди използването на селективен COX-2 инхибитор вместо стандартни НСПВС, съобразно сърдечно-съдовия риск. И в двата случая приемът на ИПП продължава.

- Профилактичните мерки за намаляване на ерозивно-язвените лезии и кървенето от ГИТ включват прием на ИПП изследване и лечение на налична Нр инфекция (фиг. 5).

Фигура 5. Алгоритъм за намаляване на ГИ риск при пациенти, нуждаещи се от лечение с АСК, антитромботични средства, антикоагуланти или НСПВС



ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use.

4. УСЛОЖНЕНИЯ НА ЯЗВЕНАТА БОЛЕСТ

4.1. Кървене от горния ГИТ

- Острият кръвоизлив от горния ГИТ се дължи на ерозия на стената на кръвоносен съд от язвата. Може да е фатален и изисква спешна ендоскопия за диагноза и провеждане на ендоскопска хемостаза. Кървенето се описва по класификацията на Forrest.

  Кръвоизливът може да се изяви с мелена, хематохезия, хематемеза и с общи симптоми – колапс до хеморагичен шок; тахикардия, бледа кожа с изпотяване, студени крайници, синкоп, сънливост, объркване. Кръвоизливът често протича без болка.
- Окултно кървене – желязодефицитна анемия е алармиращ симптом и налага ендоскопско изследване (ФГС)
- Лечението при остро кървене е фармакологично, ендоскопско или хирургично, както и комбинирано, а при окултно кървене – лекарствено.

4.2. Перфорация

- Характеризира се с внезапна силна пробождаща болка в епигастриума или дясно подребрие. Впоследствие се развива дифузен перитонит и паралитичен илеус. Чернодробното притъпление се загубва. Настъпва колапс и шок.
- Перфорация се диагностицира чрез обзорна рентгенография на корема, при която се вижда свободен газ под диафрагмата.
- Лечението е хирургично.

4.3. Пенетрация

- Възможна е пенетрация на язва в панкреас, оментум, колон, черен дроб и жлъчни пътища
- Протича с постоянна силна болка ирадииращa към гърба, която не се успокоява от

повръщане
- Диагностицира се чрез ФГС или контрастна рентгенография, при които се установява дълбока ниша
- Лекува се фармакологично както неусложнена язвена болест, а при липса на ефект
- хирургично

4.4. Обструкция/стеноза

- Обструкцията бива възпалителна (обратима след лекарствена терапия) или в резултат на стеноза (налага ендоскопско или хирургично лечение). Стенозата може да е пилорна, булбарна и постбулбарна.
- Характеризира се с тежест след нахранване, продължаващо повече от 2 часа; повръщане на обемисти материи, съдържащи несмляна храна без примес на жлъчен сок; загуба на тегло, стомашно плискане до под пъпната хоризонтала часове след нахранване, понякога видима перисталтика
- Стенозата се диагностицира чрез ФГС или контрастна рентгенография: *ФГС* - видимо стеснение, стеноза и деформация; к*онтрастна рентгенография* -разширен и отпуснат стомах, забавено изпразване, тежка деформация
- Лечението е фармакологично, ендоскопско, хирургично или комбинирано.

III. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕКЦИЯТА С HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori е най-честата инфекция при човека. Разпространена е в целия свят, като засяга над 50% от населението. В страните от Западна Европа е 25-38%. У нас е доказана в 82.6% от изследваните 351 кръвни донори. Клинично заболяване се диагностицира в 10-20% от инфектираните. Заболяванията предизвикани от *Helicobacter pylori* са причина за висока заболеваемост и смъртност и лечението им е свързано с големи финансови разходи. Поради това в редица страни инфекцията с *Helicobacter pylori* е обявена за социален здравен проблем. Навременното диагностициране и ерадикация са от особена важност, включително и поради потенциалната възможност за намаляване честотата на стомашния рак

1. ДИАГНОЗА

Диагностични тестове за доказване на инфекцията с *Hp*

- *Неинвазивни методи: 13C Уреен дихателен тест, антигенен тест в изпражнения, серологично изследване*
- Инвазивни методи (с вземане на биопсичен материал за изследване по време на гастроскопия – за диагноза и проследяване): бърз уреазен тест, хистологично изследване, микробиологично изследване

Урейният дихателен тест е най-добрия, най-чувствителния, но скъп метод за диагностика на инфекцията с *Hp* преди и след лечение.

Валидираният лабораторно-базиран моноклонален ELISA антигенен тест в изпражненията е високо чувствителен и специфичен за диагностиката на *Hp*-инфекция преди и след лечение. Бързият серологичен имунохроматографски фекален антгенен тест е с по-ниска чувствителност. ELISA серологичните тестовете позволяват количествено определяне на инфекцията с титър на антитела от клас IgG, докато кръвните тестове, доказват инфекцията само качествено (положителен и отрицателен). При използване на валидирани китове диагностичната точност е >90%. Серологичното изследване единствено не се повлиява от локалните промени в стомаха, които може да доведат до намален бактериален товар (след антибактериално лечение, антисекретори, кървене от язва, наличие на премалигнени и малигнени стомашни лезии) и съответно фалшиво-негативни резултати, както е при други тестове. Това се дължи на факта, че антителата срещу Hp, и особено тези срещу най-специфичния му антиген CagA, остават повишени в серума независимо от преходните намаления на бактериалния товар и дори за дълги периоди (месеци, години) след елиминирането на Hp в стомаха. Това прави тестът неподходящ за контрол на ерадикацията (поне 3 до 6 месеца след спиране на лечението ако понижението на титъра на антителата се проследява количествено с ELISA).

Бързият уреазен тест е евтин и резултатът се отчита не по-късно от 24 часа. Фалшиво позитивни резултати могат да се получат при замърсяване с флора от устната кухина. Чувствителността на теста е значително по-ниска при болни с кръвоизливи.

За хистологичната диагноза на Hp се използват различни оцветявания - с Haematoxillin-eosin, Giemsa, Warthin-Starry. Чувствителността на теста зависи от вида на оцветяването и опита на морфолога. Обикновено се извършва и полуколичествена оценка на тежестта на инфекцията с *HP*. Хистологичната оценка на промените на стомашната лигавица е задължителна.

Микробиологичното изследване е високо чувствително, но зависи от условията на изолиране, транспортиране и култивиране на бактериите. Изследването е все-по актуално с възможността за антибиограма, имайки предвид нарастващите нива на резистентност към стандартните лекарствени продукти за ерадикация – clarithromycin и metronidazole. След неуспешен първи ерадикационен курс, ако се провежда ендоскопия,

микробиологично изследване с антибиограма трябва да се има предвид във всички региони. При втори неуспешен курс на ерадикация, то е задължително. При невъзможност за културелно изследване, в световен мащаб вече се прилага и молекулен анализ (включително fluorescence in situ hybridization – FISH) за откриване на Hp и clarithromycin- и/или fluoroquinolone-резистентност директно върху стомашни биопсии на комерсиални китове.

При всички диагностични тестове, с изключение на серологичния, ако е възможно, приемът на ИПП, H2-блокери, антибиотици или бисмутови препарати трябва да се преустанови 2 седмици преди изследването, за да се избегнат фалшиво-негативни резултати.

2. ЛЕЧЕНИЕ НА АСОЦИИРАНИТЕ С Hp ЗАБОЛЯВЯНИЯ

2.1. Индикации за лечение

Стратегия „изследвай и лекувай" (*Test-and-treat*) и "ендоскопирай и после лекувай" (endoscope-and-treat)

При млади пациенти с неизследвана причина за диспептични оплаквания и без фамилна обремененост за неоплазми на ГИТ, може да се проведе неинвазивно изследване за Hp и при позитивен резултат - да се започне лечение.

При по-възрастни пациенти, такива с фамилна анамнеза или алармиращи симптоми (загуба на тегло, дисфагия, абдоминална маса, анемичен синдром и др.), трябва да се изключи неоплазма преди започване на ерадикационна схема.

2.1.1. Язвена болест

H. pylori е ключов фактор в развитието на пептичната язвена и ерадикацията е задължителна при ДЯ и СЯ. Успешната ерадикация постига ефективна епителизация в над 90%. Предотвратява появата на рецидив на язвата и усложненията й. Започването на емпирична ерадикационната терапия веднага при възстановяване на пероралния прием след кръвоизлив, е финансово най-ефективната стратегия за превенция на рецидив, особено в страните с висока степен на инфектираност, сред които е и България.

2.1.2. Стомашен рак

Helicobacter pylori е сигурно доказан рисков фактор за развитие на стомашен рак. Елиминирането му е обещаваща стратегия за редуциране честотата на болестта. Ерадикацията на H. pylori премахва възпалителния отговор и забавя/спира прогресията към атрофия. Прилагането й преди развитието на пренеопластични състояния е по-ефективно в редукцията на риска от рак. В страните с висока честота на стомашен карцином, ерадикацията на H. pylori е финансово ефективна стратегия – скринингови програми, включващи валидирани серологични тестове за H. pylori и маркери за атрофия (например пепсиногени) са най-добрите налични неинвазивни тестове за откриване на високорискови пациенти.

2.1.3. Функционална диспепсия

Много от пациентите с диспептични оплаквания и H. pylori имат по-скоро функционална диспепсия отколкото пептична язва, и ползата от ерадикация при тях не е така ясна. Въпреки, че ползата от лечението е трудно предвидима при индивидуалния пациент, се приема, че ерадикацията на H. pylori води до продължително облекчение на симптомите на функционална диспепсия при един на всеки 12 болни и е по-добро от всички други видове лечение. В Европа ерадикацията на H. pylori при пациенти с функционална диспепсия се счита за финансово-изгодно, в сравнение с непредлагането на лечение. Успешното лечение на HP-инфекцията може да повиши, намали или да няма влияние върху киселинната секреция – това зависи от първоначалната

разновидност на наличния гастрит. Лечението на H. pylori инфекцията подобрява гастритните промени и води до, поне частично, регулиране на киселинността.

2.1.4. Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) и ИПП

Нр не оказва ефект върху тежестта на симптомите, техния рецидив или терапевтичната ефективност при пациентите с ГЕРБ. Ерадикацията не влошава наличната ГЕРБ и не повлиява терапевтичния ефект. Ерадикацията е показана е при продължителен прием на ИПП. Някои епидемиологични проучвания показват негативна асоциация между разпространението на Нр, тежестта на ГЕРБ и честотата на езофагеалния аденокарцином.

Продължителното лечение с ИПП при H. pylori- позитивни пациенти води до развитие на корпусен гастрит (активното възпаление се увеличава в корпуса и намалява в антрума). Това ускорява процеса на загуба на специализирани жлези и поява на атрофичен гастрит. Ерадикацията на H. pylori при продължително лечение с ИПП води до овладяване на възпалението и превенция на прогреса към атрофия. Няма данни това да намалява риска от стомашен карцином.

2.1.5. Антитромбозна терапия и НСПВС

Инфекцията с H. pylori е асоциирана с повишен риск от неусложнена и усложнена гастродуоденална язва при пациенти, приемащи НСПВС и/или ниски дози АСК или други антитромбозни средства. Ерадикацията намалява този риск и е от полза и преди започване на лечението. При пациенти с анамнеза за усложнена или неусложнена язвена болест, тя е абсолютно задължителна. Въпреки всичко, ерадикацията на Нр самостоятелно не намалява честотата на гастродуоденалните язви при пациенти, които вече дълго време получават НСПВС. Тези болни изискват и допълнително продължително лечение с ИПП след ерадикацията.

2.1.6. Стомашен MALT лимфом

Нискостепенният MALT лимфом е свързан с H. Pylori и може да се излекува с Нр ерадикация в 60-80% от случаите. При налична транслокация t (11,18) обаче, ерадикацията обикновено не е ефективна и тези болни имат нужда от допълнително или алтернативно лечение. Всички пациенти трябва задължително да се проследяват след ерадикация и да им бъде предложено друго лечение (химиотерапия/лъчетерапия) ако няма терапевтичен отговор или лимфомът прогресира.

2.1.7. H. pylori и екстрагастрални заболявания

Налице са доказателства, свързващи H. pylori с етиологията на неясна желязо-дефицитна анемия, идиопатична тромбоцитопенична пурпура и дефицит на вит. B12 както при възрастни, така и при деца. При тези състояния, H. pylori трябва активно да се търси и ерадикира. Ерадикацията при H. pylori /+/ пациенти подобрява бионаличността на thyroxine и l-dopa.

Индикации за ерадикация:

Заболяване	**Индикации за лечение**
Активна СЯ и ДЯ	Абсолютно задължително
След кръвоизлив от язва – веднага след възстановяване на пероралния прием	Абсолютно задължително
МАЛТ-лимфом I стадий	Абсолютно задължително
След стомашна резекция за рак на стомаха; след ендоскопско лечение	Задължително

Роднини от първа линия на пациенти с рак на стомаха	Задължително
Атрофичен гастрит	Препоръчително
Хроничен активен антрален или пангастрит	Препоръчително
Функционална диспепсия	Препоръчително
ГЕРБ – при болни изискващи дълготрайно лечение с ИПП	Препоръчително
НСПВС, антитромбозна терапия - данни заДЯ или СЯ - преди започване на лечението - поява на ДЯ или СЯ в хода на лечението - Преди започване на лечението при болни с диспепсия	Задължително Задължително Препоръчително
Желязо-дефицитна анемия, идеопатична тромбоцитопения, VitB 12 дефицит с изключен друг произход	Препоръчително

2.2.Терапевтични схеми

Налични схеми за лечение на Hp

- Стандартна ИПП-clarithromycin базирана тройна терапия, 7 дни или повече
  - ИПП-Clarithromycin-Amoxicillin или ИПП- Clarithromycin -Metronidazole
- Последователна терапия (5+5)
  - ИПП- Amoxicillin 5 дни, ИПП- Clarithromycin - Metronidazole, 5 дни
- Bismuth -базирана четворна терапия
  - ИПП-Bismuth subsalicylate/ subcitrate -Tetracycline - Metronidazole , 7-10 дни
- Несъдържаща Bismuth, четворна терапия
  - ИПП- Amoxicillin - Clarithromycin - Metronidazole, 10 дни
- ИПП-levofloxacin-съдържаща терапия
  - ИПП-Levofloxacin- Amoxicillin, 10 дни

Metronidazole може да бъде заменен с Tinidazole.

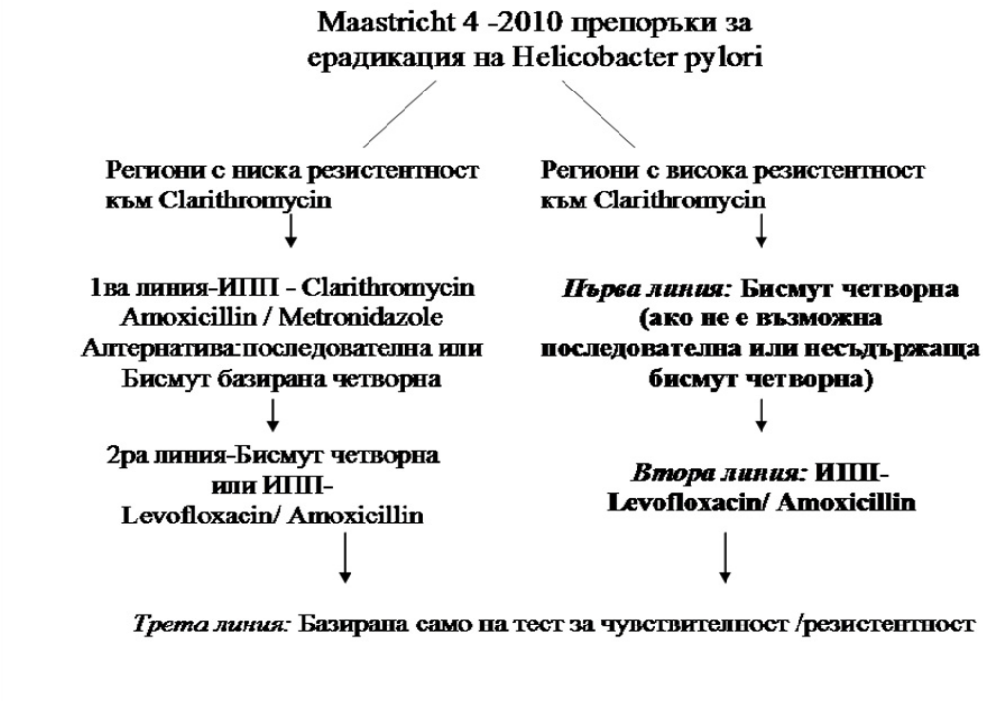
Данните, събрани през последните години показват, че стандартната тройна комбинация ИПП - clarithrom ycin и amoxicillin или metronidazole е изгубила част от ефективността си и често осигурява успешна ерадикация при максимум 70% от пациентите, което е далеч под очакванията за инфекциозна болест.

Установени са различни причини за намалената ефективност на стандартната тройна комбинация: сътрудничество и придържане към лечението, висока стомашна киселинност, висок бактериален товар, бактериален щам и др., но безспорно най-важен фактор е увеличаващата се резистентност на H. pylori към clarithromycin. Общата clarithromycin-резистентност в Европа се е увеличила от 9% през 1998г. на 17.6% през 2008г. Резистентността се е увеличила в повечето части на Европа, като сега достига честота >20% в страните от Централна, Западна и Южна Европа, което се смята за висока степен. Единствено в страните от Северна Европа тя е <10% и се смята за ниска. България спада към страните с високи нива на резистентност: >15% за clarithromycin, 24% за metronidazole и като такава, стандартната тройна комбинация вече не е метод на избор за ерадикация в страната, ако не е проведена антибиограма. Ако все пак се избере тази схема (ИПП+Clarithromycin+Amoxicillin/Metronidazole), е уместно лечението да продължи 10-14 дни при висока доза на ИПП (2x40mg) и евентуално добавяне на про- или пребиотик. Приема се, че с тези мерки успеваемостта на тройната комбинация може да се увеличи средно с 10%.

Според препоръките на Maastricht 4 от 2014 г, изборът на терапевтична схема за

ерадикация на H. pylori се базира на локалната резистентността към Clarithromycin (фиг. 6).

Фигура 6. Схеми за лечение според локалната резистентност към Clarithromycin



Лечение при висока Clarithromycin резистентност

ИПП- Clarithromycin базирана тройна терапия без предшестващо изследване на чувствителността не трябва да се прилага в области с резистентност 15-20%

2.2.1. Първа линия на лечение

- **Bismuth-базирана четворна комбинация** (емпирична ерадикация, без антибиограма)

Продължителност 7-10 дни

ИПП	Стандартна доза 2 х дневно /2 х 20 mg
Bismuth subcitrate (subsalicylate)	4 x 120 mg
Tetracyclin	4 x 500 mg
Metronidazole (Tinidazole)	3 x 500 mg

Bismuth-съдържащата четворна комбинация е лечението на избор в страните с висока резистентност. Няма описана резистентност към bismuth, резистентността към tetracycline е рядкост в Европа, а честата *in vitro* резистентност към metronidazole може да се преодолее чрез удължаване периода на лечението. Въпреки големия брой таблетки, къмплайънсът е задоволителен и не са описани странични ефекти, превишаващи тези при стандартната тройна комбинация.

При невъзможност за приложението й (непоносимост, алергия и др.), се препоръчва последователна терапия (5+5) или несъдържаща Bismuth-четворна терапия. Последователната схема на лечение е адекватна алтернатива, дори в страните с висока резистентност към clarithromycin и в някои проучвания ерадикацията достига

90%. Увеличаването продължителността на лечението не влияе върху ефективността му.

- **Последователна терапия (Sequential Treatment)** – общо 10 дни последователно

Първите 5 дни

ИПП	2 х стандартна доза

Amoxicillin	2 х 1000 mg

+

За още 5 дни

ИПП	2 х стандартна доза
Clarithromycin	2 х 500 mg
Metronidazole (Tinidazole)	3 х 500 mg

- **Несъдържаща bismuth, четворна терапия или едновременна терапия (Concomitant Treatment)** – 5 до 10 дни

ИПП	2 х стандартна доза /2 х 20 mg
Amoxicillin	2 х 1000 mg
Clarithromycin	2 х 500 mg
Metronidazole	3 х 500 mg

При тази схема периодът на лечение може да се съкрати на 5 дни. В различни проучвания, ефективността й е сходна със секвентния режим.

2.2.2. Втора линия на лечение

При неуспешен първи ерадикационен курс, се препоръчва Levofloxacin- базиран режим като втора линия на лечение:

- **Levofloxacin- базирана тройна комбинация** (алтернатива 1)

Продължителност 10 дни

ИПП	2 х 20 mg
Amoxicillin	2 х 1000 mg
Levofloxacin	2 х 500 mg

Ерадикация се постига в > 80% от случаите, като ефективността остава стабилна във времето. При замяна с Moxifloxacin (но не и друг представител на флуорохинолоните), резултатите също са задоволителни. Основен проблем остава развиващата се резистентност към хинолоните, като не е препоръчително тази схема да се прилага при пациенти с обструктивни белодробни заболявания, лекувани с тях.

- **Levofloxacin- базирана последователна терапия** (алтернатива 2)

Прилага се както стандартната секвентна терапия за 10 дни, като Clarithromycin се заменя с Levofloxacin. Ерадикация е постигната в >95% от случаите при доза от 2х500

mg дневно:

Първите 5 дни

ИПП	2 x 20 mg
Amoxicillin	2 x 1000 mg

+

За още 5 дни

ИПП	2 x 20 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg
Metronidazole (Tinidazole)	3 x 500 mg

Ако е приложена стандартна ИПП-clarithromycin базирана тройна терапия,, и тя е неуспешна, на втора линия се прилага Bismuth-съдържаща четворна комбинация или Levofloxacin- базиран режим.

При пациенти с алергия към Penicillin, Amoxicillin може да бъде заменен с Clarithromycin в съответните схеми.

Напр. ИПП + Clarithromycin(2 x 50 m g) + Metronidazole (2 x 400 m g) или ИПП + Clarithromycin (2 x 500 mg) + Levofloxacin (2 x 500 mg)

При предишна експозиция на Clarithromycin, се препоръчва 7-дневен курс с ИПП + Bismuth subcitrate + Metronidazole + Tetracycline

2.2.3. Трета линия на лечение

След два неуспешни опита за ерадикация, пациентите следва да бъдат насочени за микробиологично изследване (след биопсия) и антибиограма, за да се определи чувствителността на H. pylori към различните антибактериални средства. Към лечение се пристъпва след това, като неуспешна ерадикационна схема никога не се повтаря.

2.3. Контрол на лечението

Оценката на ерадикацията след лечение трябва да се извършва най-рано 4 седмици след спиране на лечението, а най-добре на 2-рия месец.

Дихателният тест и фекалния антигенен тест (лабораторно-базиран, с моноклонални антитела) са неинвазивните методи, препоръчани за оценка ефекта от лечението.

При случаите със стомашна язва и MALT-лимфом, както и по преценка на лекуващия лекар, контролът може да се осъществи и с ендоскопско проследяване с биопсии.

IV. ОСТРИ КРЪВОИЗЛИВИ ОТ ГОРНИЯ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ

1. ОБЩИ ДАННИ

Кръвоизливи от горния ГИТ се приемат при кървене, проксимално от ligamentum Treitzi. Разделят се на неварикозно и варикозно кървене. Съставляват 70% от всички гастроинтестинални кръвоизливи. Пептичните язви (66%) и ерозии (15%) остават основна причина в над 2/3 за кървене от горния ГИТ. Основните рискови фактори за възникването им са :

– Прием на лекарства като НСПВС и антитромбозни лекарства
– H. pylori инфекция

Въпреки напредъка в терапията и профилактиката на кръвоизливите, честотата на сериозните усложненията и смърт остават високи навсякъде по света, включително и у нас. Смъртността от кръвоизливи от горния ГИТ се запазва постоянна - около 10% за последните 50 години. При възрастните и мъжете, както и болните със сериозни придружаващи заболявания тя се движи между 40-50 %.

2. ДИАГНОЗА

2.1. Първоначалната оценка на пациентите с кървене от горния отдел на ГИТ включва:

- Оценка на хемодинамичното състояние и реанимационни мероприятия (ресусцитация), ако това е необходимо (пулс над 100 удара/min, артериално налягане (АН) под 100 mmHg
- Физикални симптоми
- Лабораторни показатели
- Максимално бързо извършване на горна ендоскопия с диагностична и терапевтична (ако е възможно)

2.1.1. Анамнеза и физикално изследване, включително задължително ректално туширане

- **Причина за кръвоизлива -** преценка за причината на кръвоизлива (анамнеза за язвена болест, чернодробно или друго сериозно заболяване, прием на НСПВС, антитромбозни лекарствени продукти)
- **Локализация и тежест на кръвоизлива**
  - хематемеза – вероятна локализация хранопровод, стомах, дуоденум (по-тежко кървене)
  - мелена – вероятна локализация дуоденум, пилор, мекелов дивертикул
  - хематохезия (отделяне на ясна кръв или съсиреци през ануса) – вероятна локализация дуоденум, тънко черво (масивен кръвоизлив)

Тежка кръвозагуба и повишен риск за живота на пациента се предполага при:

- няколкократно повръщане на свежа кръв , няколкократни мелени, хематохезия
- физикални симптоми на предшоково и шоково състояние: ускоряване на сърдечната честота с повече от 20 удара/min и спадане на систолното АН с 10-20 mmHg при промяна от легнало в седнало или изправено положение; пулс над 100 удара/min, АН под 100 mmHg за систолното и под 70 mmHg за диастолното
- физикални белези за хиповолемия/шок, анемия

Тежестта на кръвоизлива, въз основа на отклоненията в хематологичните показатели и хемодинамичните отклонения се оценява като

- Лек

- Еритроцити >3,5 T/l; хемоглобин >100 g/l; хематокрит 0,40 – 0,35 L/l,
- P>100 уд/min; систолно АН >110–100 mm Hg

Предполагаема кръвозагуба до 300 ml

- Средно тежък
  - Еритроцити 3,5-2,5 T/l; хемоглобин 100-80 g/l; хематокрит 0,34–0,25 L/l
  - Систолно АН 100 – 80 mm Hg

Предполагаема кръвозагуба 300 до 800 ml

- Тежък
  - Еритроцити <2,5 T/l; хемоглобин <80 g/l; хематокрит 0,25 – 0,15 L/l
  - Систолно АН 80 – 60 mm Hg

Предполагаема кръвозагуба над 800 ml.

При тежко състояние е задължително проследяване на ЦВН и часова диуреза, и показателите на бъбречната функция.

2.1.2. Спешна ендоскопия (основен диагностичен метод)

Определя се като спешна, ако се извърши до 24 час от предполагаемото начало на кръвоизлива

- Извършва се в условията на активно наблюдение и реанимация на пациента в болнично заведение
- При кръвоизливи, преценени като леки и средно тежки, се извършва успоредно с реанимационните процедури и фармакологично лечение
- При кръвоизливи, преценени като тежки и шокови състояния се извършва след стабилизиране на хемодинамиката и овладяване на шока

Основни цели:

- установяване на източника на кървене
- оценка на активността и тежестта на кървене (прогностични критерии за рецидив на кървенето и преживяемост)
- ендоскопско лечение

Класификацията на FORREST за активността на кървенето от 1994 г. (прилага се задължително за оценка на тежестта при язвено кървене)

Активно кървене:

Ia - артериално кървене (струйно)

Ib - капилярно кървене (стичане, сълзене)

Белези за кървене (предшестващо кървене)

IIa – съдов чукан - видим кръвоносен съд

IIb – коагулум (върху предполагаем източник, покриващ язва)

IIc – хематинов налеп (върху предполагаемия източник, покриващ язва)

III. Без данни за кървене (налице са морфологични промени, предполагаем източник на кървене – язви, ерозии)

2.2. Оценка на риска за по-лоша прогноза и рецидив на кървенето

- Клинични: Хемодинамична нестабилност, активно кървене (хематемеза, хематохезия**,** няколкократна мелена, едновременно мелена и хематемеза)
- Ендоскопски: размер и локализация на язвата и активност на кървенето-

високо рискови за рецидив на кървенето са F I, F IIa, F IIb. При тях рекървене се наблюдава от 43% до 55% срещу 5% при F III, а смъртността е съответно 7% - 11 % срещу 2%.

- Други: Възраст > 60 г, съпътстващи заболявания (сериозни, множество; чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност), алкохолизъм

– Комбинирани балови системи

При висок риск се налага фармакологично, спешно ендоскопско лечение и интензивни грижи, а при нисък риск се започва лекарствена терапия.

Glasgow-Blatchford Risk Score от 2000 г. (табл. 1) е най-добре валидиран и се препоръчва от международните ендоскопски асоциации за оценка на тежестта на кървенето преди ендоскопия. Нуждата от спешна хоспитализация и лечение се налага при скор > 6, поради риск от тежко протичане и необходимост от лечение.

Таблица 1. Glasgow-Blatchford Risk Score за оценка на тежестта на кървенето от горен ГИТ.

Рискови маркери при хоспитализация	Бал
Урея	
≥6·.5 <8.0	2
≥8.0 <10.0	3
≥10.0 <25.0	4
≥25	6
Хемоглобин (g/L) –мъже	
≥12.0 <13.0	1
≥10.0 <12.0	3
<10.0	6
Хемоглобин (g/L) –жени	
≥10.0 <12.0	1
<10.0	6
Систолно АН (mm Hg)	
100–109	1
90–99	2
<90	3
Други показатели	
Пулс ≥100 / min	1
Мелена	1
Синкоп	2
Чернодробно заболяване	2
Сърдечна недостатъчност	2

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечението бива фармакологично, ендоскопско и оперативно (фиг. 7). Общите терапевтични и реанимационни мероприятия започват преди постъпването в болничното заведение и продължават след хоспитализацията.

- Според последните препоръки от 2015 г. на Европейската асоциация по гастроинтестинална ендоскопия поставянето на назогастрална сонда и промивка не се препоръчват. Кръвопреливане се обсъжда при хемоглобин под 70 g/L, при оценка на риска от сърдечно-съдов инцидент и други рискови фактори.

3.1. Фармакологично лечение с антисекретори и вазоактивни лекарства.

Провежда се по всяко време – самостоятелно или в комбинация с ендоскопска хемостаза (преди, по време и след ендоскопията)

3.1.1. Антисекреторна терапия

ИПП – основно средство за лечение

- по- ефективни от Н2 блокерите за предотвратяване на рецидив на кървене намалява нуждата от повторна ендоскопска хемостаза и спешна хирургия

- приложени i.v в дневна доза до 3 по 80 mg bolus, последвани от продължителна инфузия от 8 mg/ час 5 дни след овладяване на кървенето .
- само високата доза ИПП интравенозно намалява хирургичните интервенции, без промяна в смъртността

Н2 блокери

– могат да бъдат полезни при СЯ, но не при ДЯ

– famotidine - до 40 mg/4 часа или ranitidine до 600 mg/дневно

3.1.2. Лечение с вазоактивни лекарствени продукти

- Terlipressin - в доза 1- 2 mg/на 4 часа i.v. bolus за 24-48 часа, след това 1 mg/ на 4 часа общо за 5 дни
- Octreotide - 50 μg i.v. bolus с последваща инфузия на същата доза за 1час (50 μg/1 час) от 12часа до 5 дни. Препаратът може да се приложи и подкожно.
- Somatostatin – инфузия от 6 mg Som atostatin (2 флакона от 3 mg) в 500 m l физиологичен серум за 24 часа. Едновременно с началото на продължителната инфузия се прилага болус - 1 флакон от 0.25 mg (за пациент с тегло 75 kg е равно на 3.5 mcg/kg /час). Повторна болус доза може да бъде направена 1 m in преди ендоскопското изследване. Болус дозите се въвеждат бавно интравенозно (>1 min). Продължителност на лечението с инфузии е минимално 48 ч до 120 часа (5 дни). Допустими са 4 болус дози през първите 12 часа и още 4 - за оставащите 108 часа

3.2. Ендоскопско лечение (ендоскопска хемостаза)

– Средство на първи избор при активно кървене или белези за кървене и рекървене
– Има предимства пред всички други методи - ендоскопската терапия е високо ефективна при високорискови пациенти (първоначална хемостаза в 70%)
– Намалява по-нататъшното кървене, рецидивите от кървене, трансфузиите и нуждата от хирургия общо с 60%. Подобрява прогнозата
– Ендоскопска терапия може да не се извърши при липса на ясни белези за кървене и нисък риск – при язва със сърцевина - може самостоятелно ИПП.

Съществуват множество ендоскопски методи. Липсва ясно предимство на един метод пред друг: електро- /термокоагулация, лазер /АПК, инжекционна терапия с различни склерозиращи вещества, поставяне на клипсове, лигиране и др.

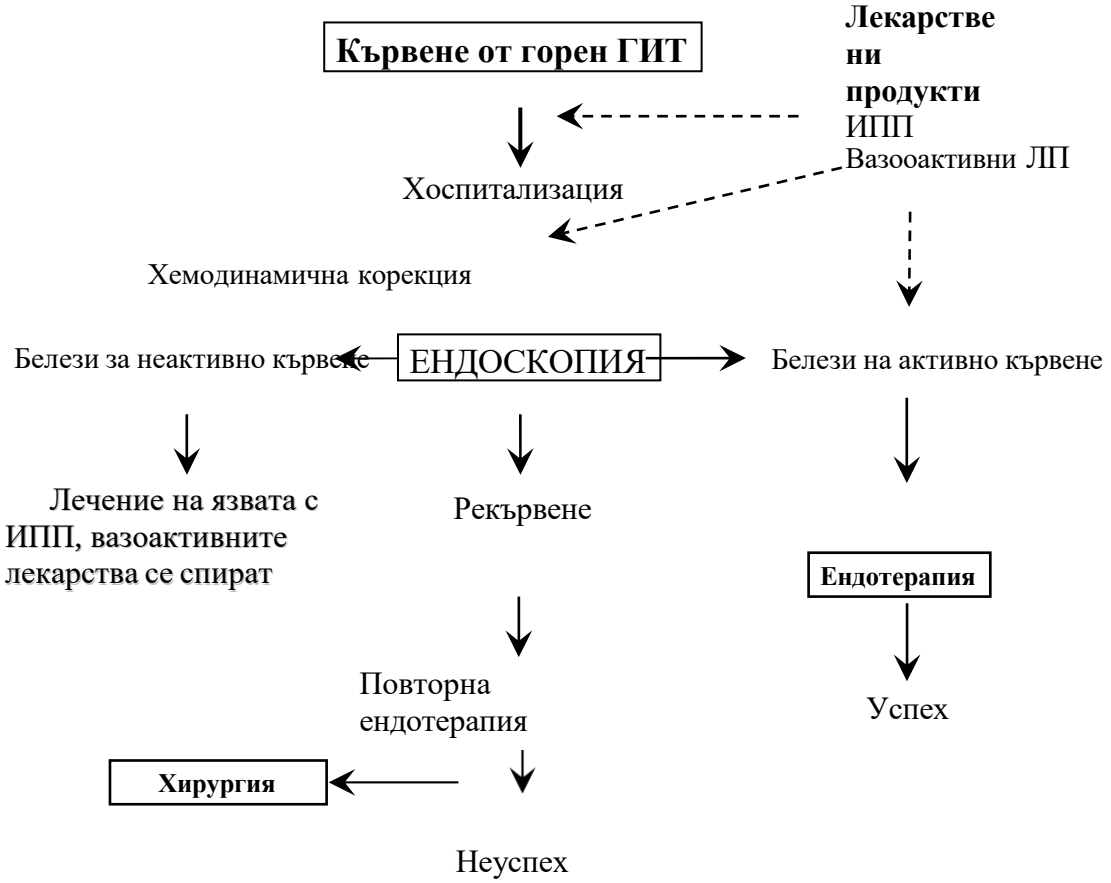
Препоръчват се комбинации между различните ендоскопски методи (инжекционна терапия + термална + поставяне на клипсове)

3.2.1. При неварикозно кървене

– При **успешна ендоскопска хемостаза**
  - клинично проследяване , ИПП - РО в доза според причината, ерадикация на Нр при позитивен тест (при негативен тест – повторно изследване), корекция на лечебни схеми с лекарствени препарати, свързани с повишен риск за кървене
  - Ниската доза АСК (под 81 mg) за вторична сърдечно-съдова профилактика трябва да се възстанови веднага при F IIc и III, най-рано след 3 дни – при висок риск от рекървене

- При **неуспех:** персистиращо или рецидивиращо кървене
  - Артериално кървене (Forrest Ia) – оперативно лечение
  - Повторна ендоскопска хемостаза: при успех – наблюдение и консервативно лечение, при неуспех – оперативно лечение
- При остри ерозивни хеморагични гастрити, установени ендоскопски и и неовладяване на кървенето след реанимационните процедури, се преминава към хирургично лечение.
- След овладяване на кървенето се провежда **вторична профилактика**:

  - Ерадикация на H. pylori
  - Протекция с ИПП (единична доза) при прием на НСПВС, антитромбозна терапия.



Фигура 7. Терапевтичен алгоритъм при неварикозно кървене от горния ГИТ

3.2.2. При варикозно кървене

- Ендоскопска хемостаза – основно ендоскопско връзково лигиране на фона на непрекъсната инфузия с Terlipressin или Somatostatine
- Антибиотици (инфекция), Lactulose (енцефалопатия), корекция на бъбречната функция
- При успех – наблюдение с последваща **вторична профилактика**
- Ако кървенето продължава или рецидивира се препоръчва втори ендоскопски опит в рамките на 24-48ч на фона на лекарствена терапия
- **При неуспех - алтернативно лечение**
- Балонна тампонада - само при масивно кървене като "мост" към дефинитивното лечение
- Животоспасяваща терапия в зависимост от опита в страната и състоянието на болния: *TIPS, хирургично лечение или трансплантация*
  Хирургично лечение се обсъжда при очаквана добра прогноза на пациента

3.2.3. При кървене на фона на антикоагуланта терапия

- При всички пациенти с данни за хемодинамично значимо, животозастрашаващо гастроинтестинално кървене, свързано с инхибитор на FXa, трябва да се обмисли реверсивна терапия.

Реверсията на инхибиторите на FXa трябва да се обмисли веднага след първоначалната оценка в спешното отделение, ако пациентът има очевидна хиповолемия и хемодинамична нестабилност, масивно открито кървене и е известно времето от приема на последната доза инхибитор на FXa.

Решението за реверсия на инхибирането на FXa трябва да бъде индивидуално за всеки пациент, като се преценят рисковете и ползите от реверсията.

- При пациенти с остър кръвоизлив от горния гастроинтестинален тракт, приемащи директни орални антикоагуланти (ДОАК), антикоагулантът трябва да се спре и ендоскопията да не се отлага. При пациенти с тежко продължаващо кървене трябва да се обмисли употребата на реверсивен агент на директните орални антикоагуланти или интравенозен концентрат на протромбинов комплекс.
- При пациенти, приемащи директни орални антикоагуланти, се предлага реверсия за малката подгрупа пациенти, при които се наблюдава животозастрашаващо кървене от долната част на гастроинтестиналния тракт, което не се повлиява от първоначалната реанимация и спирането на антикоагуланта. При пациенти, при които се налага реверсия, трябва да се използват целеви реверсивни агенти (idarucizumab за dabigatran и Andexanet alfa за apixaban и rivaroxaban), когато са налични, ако директният орален антикоагулант е бил приет през последните 24 часа.
- При животозастрашаващо кървене от долната част на гастроинтестиналния тракт на фона на терапия с директни орални антикоагуланти се препоръчва да се обмисли лечение с idarucizumab или Andexanet alfa.
- Andexanet alfa е лекарство, което се използва за спиране на животозастрашаващо или неконтролирано кървене при възрастни, приемащи антикоагулантите лекарства apixaban или rivaroxaban. Andexanet alfa е показан за възрастни пациенти, лекувани с директен инхибитор на фактор Xa (FXa) (apixaban или

rivaroxaban), когато е необходима реверсия на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неконтролирано кървене.

Andexanet alfa е рекомбинантна форма на човешки фактор FXa, който е модифициран така, че да няма FXa ензимна активност. Andexanet alfa е специфичен реверсивен агент за инхибиторите на FXa. Основният механизъм на действие е свързването и отделянето на инхибитора на FXa.

Клиничната ефикасност се основава на реверсията на анти-FXa активността при здрави доброволци и пациенти с кървене, на които е приложен apixaban или rivaroxaban.

Andexanet alfa не е подходящ за премедикация при спешна хирургична операция. Поради липса на данни не се препоръчва употреба за реверсия при едоксабан или еноксапарин. Andexanet alfa не води до реверсия на ефектите на антикоагуланти, различни от FXa инхибитори.

V. ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВОТО (ХВЗЧ)

1. КРАТКА ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ХВЗЧ

ХВЗЧ включват група от заболявания, най-честите от които са улцерозния колит (УК) и болестта на Крон (БК). Сравнително рядко (10-15%) възпалителният процес протича с белези на двете заболявания. Етиологията не е известна, поради което все още липсва етиологично лечение. Те се развиват в резултат на генетична предиспозиция към патологично взаимодействие между имунната система с факторите от околната среда, включително нормалните луменни чревни бактерии (бактериални антигени). Факторите от външната среда играят ролята на пусков механизъм (въздействие върху имунната система). Дисрегулацията на имунната система на СЧТ води до активно хронично възпаление и деструкция на ГИТ.

ХВЗЧ са социално значими заболявания. Започват предимно в детска и млада активна възраст и продължават през целия живот. Заболяванията са хронични с прогресивно увреждане на ГИТ, системни и извънчревни прояви и инвалидизиране. Протичат с различни по продължителност и тежест фази на активност, локални и системни усложнения, някои от които са животозастрашаващи. Рискът от развитие на колоректален карцином при двете заболявания и карцином на жлъчните пътища при УК (в комбинация с ПСХ) нараства прогресивно с продължителността на заболяването. Оперативните интервенции са чести. Всичко това откъсва боледуващият от неговата среда, затруднява ежедневната и социалната му активност и трудоспособност (в около 70%), налага чести хоспитализации и продължително лечение. Качеството на живота е рязко намалено. Възникват тежки психологически и социални проблеми. Необходими са значителни финансови разходи.

ХВЗЧ се срещат предимно в развитите страни. Честотата им непрекъснато нараства, предимно за сметка на БК. Честотата на БК е 50/100 000 души население, а на УК - около 160/100 000 души население. По-голяма е честотата в страните на Северозападна Европа. По данни на Европейското колаборативно проучване новорегистрираните случаи с БК в Южна Европа са 3.9/100000 души срещу 7.0/100 000 души население в Северна Европа, съответно за УК - 8.7 до 10.7/100000 в Южна Европа и 11.8/100 000 души население - в Северна Европа. За България липсват точни епидемиологични данни за двете заболявания.

По данни на НЗОК за годишния брой болни по заболявания, включени в Наредба 38 за 2014 г, са отчетени 1101 ЗЗОЛ с БК и 2515 – с УК. В клиничната практика се набюдава тенденция за нарастване честотата на БК в млада възраст при относително запазена честота на УК.

БК се характеризира със сегментно възпаление и деструкция на цялата стена (трансмурално) на засегнатия/те участъци. Може да засегне всяка част на ГИТ- от устната кухина до ануса, но най-често ангажира терминалния илеум и цекума. УК включва хронично възпаление и язви на лигавицата на дебелото черво. Започва от ректума и се разпространява последователно до тънкото черво. Понякога разграничаването между двете заболявания е трудно и може да бъде извършено при проследяване в хода на болестта (смяна на вида БК или УК във времето).

Некласифицирано възпалително заболяване на червото (ВЗЧН*)* е термин за обозначение на малка част от случаите, при които окончателното разграничаване между УК, БК и другите колити не може да бъде направено със стандартните изследвания.

Недетерминиран колит (НК) е термин, използван от патолозите за описание на материали от колектомия, в които има хистологични данни както за УК, така и за БК.

Извънчревните изяви на ХВЗЧ се наблюдават в около 60% от пациентите. Най-чести са тези на опорно-двигателната система, кожата и очите, а най-редки – панкреатит, васкулит, перикардит и миокардит, автоимунна хемолитична анемия и тромбозите.

ХВЗЧ най-често се проявява в края на юношеството и началото на зрялата възраст, с еднаква честота в двата пола. Симптомите варират според локализацията, протичането и тежестта на заболяването, наличието на екстраинтестинални прояви и провежданото лечение.

Липсва златен стандарт за диагнозата на ХВЗЧ. Тя е комплексна и се базира на клиничните симптоми и белези, както и на резултатите от ендоскопските, хистологични, рентгенологични/изобразителни и лабораторни изследвания. Включва уточняване на вида на ХВЗЧ, засегнатия орган и разпространение, активност и ангажиране на други органи.

Съвременното лечение на ХВЗЧ се базира на разпространеността, активността и естествения ход на болестта. Индивидуалната оценка на неблагоприятните рискови фактори подпомага оптимизирането му. Терапевтичните цели са:

1. Лечение до пълна (дълбока) ремисия с с пълно оздравяване на лигавицата, а не само повлияване на симптомите включващо:

- *Клинична ремисия* (≤3 дефекации/дневно без кървене) - нормализиране на индекса на клинична активност

- *Ендоскопски здрава лигавица*

- *Хистологична ремисия* (липса на остро възпаление)

- Допълнителни показатели за оценка на оздравяла лигавица (пълна ремисия) -

Нормални фекални маркери - калпротектин и лактоферин.

2. Поддържане на стабилна ремисия без кортикостероиди – за да се избегнат/намалят честите хоспитализации, усложненията на УК или на лечението, хирургичните интервенции (определяне на оптималното време за хирургия), дисплазията и нефункциониращото черво.

3. Подобряване на качеството на живота

Съществуват доказателства, че ранното интензивно лечение при ХВЗЧ с имуномодулатори и/или биологични средства е свързано с повишена възможност за мукозно оздравяване и ранно постигане на трайна ремисия без кортикостероиди. За ранна интензивна терапия са показани не само случаите с умеренотежка и тежка форма на болестта, но и тези с очаквана трайна инвалидизация и/или тежка болест скоро след поставяне на диагнозата.

Лечението на усложненията на ХВЗЧ - стриктури, стенози (фиброзни), възпалителен тумор, абсцеси, фистули, малигнена дегенерация, перфорация, масивна хеморагия, токсична дилатация, е оперативно.

Общи категории и определения се използват и при двете заболявания за проследяване на терапевтичния ефект:

1) Релапс се приема при поява на симптоми при пациент в клинична ремисия – спонтанна или след фармакологично лечение. Потвърждава се чрез резултати от лабораторни, образни и ендоскопски изследвания. Той бива ранен при поява наклинични симптоми до 3 месеца след постигане на ремисия на фона на фармакологично лечение. Релапсите са нечести (≤1/годишно), чести (≥2/годишно) или постоянни (персистиране на симптомите на активна БК или УК без период на ремисия).

2) Рефрактерно на кортикостероиди ХВЗЧ (БК или УК) се приема при активност на заболяването, независимо от лечението с Prednisolone до 0.75 mg/kg/дневно за

период над 4 седмици.

3) Зависимо от кортикостероиди ХВЗЧ (БК или УК) БК включва: 1. Невъзможно редуциране на КС под доза, еквивалентна на Prednisolone 10 mg/дневно (или Budesonide под 9 m g/дневно за БК) през първите 3 месеца от началото на кортикостероидната терапия без активиране на заболяването или 2. Релапс, настъпил до 3 месеца от спиране на КС. Оценката за кортикостероидната рефрактерност или зависимост трябва да се направи след изключване на специфични за заболяването усложнения.

Ранната диагноза, лечението, проследяването и грижите за пациентите с ХВЗЧ са трудни и изискват мултидисциплинарен подход. По тази причина, по целия свят те се извършват в специализирани центрове, притежаващи пълния набор от необходимата апаратура, разнообразни медицински (основно гастроентеролози и хирурзи) и немедицински специалисти с опит и най-високо ниво на компетентност за извършване на цялостната диагностично-терапевтична дейност и пълния обем неообходими грижи за пациентите с ХВЗЧ.

2. БОЛЕСТ НА КРОН (БК)

2.1. КЛАСИФИКАЦИЯ

За класифициране на БК се използа Монреалската класификация от 2005г., която включва следните категории:

Възраст при поставяне на диагнозата (години)	A1 ≤ 16 A2:17-40 A3 > 40
Локализация	L1 Илеум L2 Колон L3 Илеум и Колон
	L4 Изолиран горен ГИТ (модификатор)
Поведение	B1 Неструктуриращо, непенетриращо B2 структуриращо B3 Пенетриращо
Модификатор	P: Перианално засягане

A. Възраст при първата диагноза: A1 до и на 16 г., A2 от 17 г. до 40 г. , A3 над 40 г. Във времето се повишава броя на случаите, прогресиращи от непенетрираща/ нестриктурираща болест към стриктурираща и пенетрираща болест.

2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.2.1 Клинична активност. Активната БК бива лека, умерена и тежка (табл. 2). За оценката й се използва Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Активна болест наБК се приема при стойност на CDAI >150, а клинична ремисия - при CDAI <150.

Таблица 2. Степени на активност на БК.

Лека	Умерена	Тежка
Еквивалент на CDAI 150–220	Еквивалент на CDAI 220–450	Еквивалент на CDAI > 450
загуба на телесна маса под 10%	Интермитентно повръщане или загуба на телесна маса над10%	Кахексия (ИТМ > 18 kg/m2) или данни за обструкция, или абсцес
Без данни за обструкция, повишена t, дехидратация, абдоминална резистентност/ маса или болезненост	Неефективна терапия за леко заболяване или наличие на резистентна/ болезнена маса; без явна обструкция	Персистиране симптомите на фона на интензивно лечение
Фекален калпротектин и/или CRP–обикновено, но не задължително над ГРГ	Фекален калпротектин и/или CRP–над ГРГ	Фекален калпротектин и/или CRP-повишен/и

Заб. Симптомите на обструкция не винаги са свързани с възпалителна активност; необходимо е изследване с допълнителен визуализиращ метод

Отговорът на лечението се определя при намаление на CDAI ≥100 точки, а релапс - при повишение на CDAI с над 100 точки от изходната стойност.

2.2.2. Рецидив.

Рецидивът представлява поява на нови ендоскопски лезии след хирургична резекция.

Морфологичният рецидив включва нови, характерни за БК лезии след пълна резекция на ендоскопски променената черва, обикновено в нео- терминалния илеум и/или на мястото на анастомозата. Тези лезии се установяват ендоскопски, рентгенологично или хирургично.

Ендоскопският рецидив се оценява и степенува според критериите на Rutgeerts и сътр. от степен 0- няма лезии до степен 4 - дифузно възпаление на илеума с по-големи язви, нодули или стеснение на лумена. Всички постоперативни промени, визуализирани чрез ехография или КТ/МРТ, също не се приемат за специфичен индикатор за рецидив на заболяването.

Клиничен рецидив е поява на симптоми на БК след пълна резекция на макроскопска болест. За изключване на постоперативни мотилитетни нарушения или малабсорбция на жлъчни киселини е необходимо потвърждаване на възпалителните, пенетриращи и фибротични лезии.

2.2.3. Локализирана болест се приема при засягане на червото по-малко от 30 cm. Обикновено се отнася за илео-цекалната локализация (до 30 cm илеум

± десен колон), но и за изолираната дебелочревна, евентуално и проксималната тънкочревна болест.

2.2.4. Разпространена БК. Разпространената БК включва засягане на и

повече от 100 cm от червото, независимо от локализацията. Т.н „сива зона” е без ясно разграничаване на нормална от засегнатата лигавица на разпространение между 30 и 100 cm.

2.3. ДИАГНОЗА

Клинични белези. Клиничните белези най-често включват:

- Хронична диария (над 6 седмици) и/или коремна болка, последвани от редукция на телесна маса, ректално кървене, перианални или анални фистули/фисури или абсцеси; афти (язви) в устата;
- Палпаторна коремна болка или повишена чувствителност, палпираща се маса;
- Системни оплаквания - отпадналост, анорексия, тахикардия или повишена температура; анемия;
- Изяви извън ГИТ - болки по ставите, кожни и очни промени.

2.3.1. Начални лабораторни изследвания

Търсят се прояви на остър и/или хроничен възпалителен процес, анемия, дехидратация, малнутриция и малабсорбция; увреждане на други органи и системи. Включват пълна кръвна картина, биохимични изследвания, фекален калпротектин, С-реактивен протеин /СУЕ; Изключва се инфекция (бактерии, паразити, вируси) - микробиологични, вкл. Clostridium difficile токсин, имунологични и серологични изследвания, туберкулинова проба / гама- интерферонов тест.

Повишеният CRP е показател за активна болест или бактериално усложнение. Стойностите на CRP може да бъдат използвани при определяне на лечението и при проследяването на пациентите. Полезни са за оценка на риска от релапс.

2.3.2. Фекален калпротектин. Повишените фекални нива на калпротектин отразяват интестиналното възпаление и при БК имат 90% предсказваща стойност за ендоскопски активна болест.

2.3.3. Основни диагностични изследвания

2.3.3.1. Първа линия изследване за доказване на диагнозата и оценка на тежестта е илеоколоноскопия с биопсии от терминалния илеум и от всяка част на дебелото черво за търсене на микроскопски промени за БК с последващо хистологично изследване.

2.3.3.2. Изследвания за оценка на локализацията и разпространеността на БК в горния гастроинтестинален тракт и тънкото черво включват:

- Фибргастродуоденоскопия с биопсии и последващо хистологично изследване;
- Образни изследвания: КТ/МР - ентерография или ентероклиза; абдоминална ехография, контрастно - усилена абдоминална ехография и Doppler ехография;
- Капсулна ендоскопия;
- Едно и дву-балонната ентероскопия (ДБЕ) или моторна спирална ентероскопия при необходимост от биопсичен материал за хистологично изследване;
- Диагноза на усложненията – обзорна рентгенография, абдоминална ехография, КТ или МРТ на корем/малък таз; фистулография.

Прогностични фактори

Рисковите фактори за определяне на тежко протичане през първата година от диагностициране на заболяването са: трайни инвалидизиращи симптоми и нарушено качество на живот, чести екзацербации, развитие на необратими пенетриращи и/или стриктуриращи лезии и необходимост от повторни курсове с кортикостероиди или оперативно лечение.

Някои от тези предиктивни фактори към момента на диагностициране на заболяването като млада възраст (под 40 г.), нужда от КС при диагностициране на болестта, перианално засягане, тютюнопушене и разпространено тънкочревно заболяване са асоциирани с висок риск от инвалидизация (нужда от хоспитализации, два или повече курса КС, имуномодулатори или оперативно лечение) в първите 5 години след поставяне на диагнозата. При наличие на два или повече рискови фактори при един пациент трябва да се обсъди ранно включване на имуномодулатори и/или биологични средства.

2.4. ЛЕЧЕНИЕ

2.4.1. Използвани лекарствени продукти

2.4.1.1. Кортикостероиди (КС)

- Prednisolone – до 100 mg/дневно или 0.75 - 1mg/kg/дневно или друг КС в еквивалентна доза
- Budesonide - стомашно-устойчиви капсули: *първоначална (индукционна) доза* – 9 mg/дневно PO (лека до умерена активност, при засягане на илеум и/или възходящ колон)
- Budesonide- стомашно-устойчиви гранули: *първоначална (индукционна) доза* – 9 mg/дневно PO (лека до умерена активност, при засягане на илеум и/или възходящ колон)
- Methylprednisolone fl. за венозно приложение

2.4.1.2. Mesalazine стаомашно устойчиви таблетки 500 mg – доза до 4 g/дневно.

2.4.1.3. Имуномодулатори (имуносупресори)

- Тиопурини - Azathioprine – 2-2.5 mg/kg/ дневно PO или - Mercaptopurine - 1-1.5 mg/kg/дневно PO или дозиране според метаболитните нива.
- Methotrexate - първоначална (индукционна) доза 25 mg IM или SC/седмично; поддържаща доза – 15 mg IM или SC/седмично

2.4.1.4 Антибиотици

Metronidazole tabl. 250 mg; Ciprofloxacin tabl. 500 mg.

2.4.1.5. Биологични средства

-инхибитори на TNF алфа

Infliximab - *Първоначална (индукционна) доза*: 5 mg/kg интравенозна инфузия на 0, 2 и 6 седмици; *Поддържаща доза:* 5 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 8 седмици.

Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителна инфузия в доза 5 mg/kg 2 седмици след първата инфузия. При липса на повлияване след вливане на 2 дози, лечението с Infliximab не трябва да се продължава. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с Infliximab при пациенти, които не се повлияват в рамките на 6 седмици от първата инфузия.

При пациентите, които отговорят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са:

- Поддържащо лечение: допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 6 та седмица след първата инфузия, след което – на всеки 8 седмици или

- Повторен курс: инфузия на 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират.

Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияли се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти отговорът може да се възстанови с повишаване на дозата. Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата.

Infliximab е показан за лечение на тежка болест на Crohn в активен стадий при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, които не са отговорили на стандартна терапия, включваща кортикостероид, имуномодулатор и първична хранителна терапия или които проявяват непоносимост, или при които има противопоказания за такава терапия. Проучванията с използването на Infliximab са правени само при съвместното му приложение със стандартна имуносупресираща терапия.

Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 та и 6 та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с Infliximab при деца и юноши, неотговорили в рамките на 10 седмици от започване на лечението.

При някои пациенти за поддържане на клиничния ефект може да са необходими по къси интервали между инфузиите, докато при други може да са достатъчни и по-дълги интервали.

Пациенти, при които са били скъсени дозовите интервали до по-малко от 8 седмици, може да са с повишен риск от нежелани реакции. При тези пациенти, при които не се отчита допълнителна терапевтична полза след смяната на дозовите интервали, такава продължителна терапия с по къси дозови интервали трябва внимателно да се обмисли.

Безопасността и ефикасността на Infliximab не са проучени при деца под 6 годишна възраст с болест на Crohn.“

Adalimumab – при нелекувани или неуспешно лекувани с infliximab; *Първоначална (индукционна) доза*: 1. 80 mg през седмица 0, последвани от 40 mg през седмица 2 или 2. 160 mg през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2; *Поддържаща доза*: 40 mg през седмица или всяка

-анти – интегринови

Vedolizumab - *Първоначална (индукционна) доза*: 300 mg интравенозна инфузия на 0, 2, 6 (и 10) седмици;

Поддържаща доза: 300 mg интравенозна инфузия на всеки 4 или 8 седмици

Vedolizumab 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за s.c. приложение. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 108 mg vedolizumab в 0,68 ml. Препоръчителната схема на приложение на vedolizumab подкожно като поддържащо лечение след поне 2 интравенозни инфузии vedolizumab е 108 mg, прилагани чрез подкожна инжекция веднъж на всеки 2 седмици. Първата подкожна доза трябва да се прилага вместо следващата планирана интравенозна доза и на всеки 2 седмици след това.

- инхибитори на IL12/23

Ustekinumab - *Първоначална (индукционна) доза:* единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	Препоръчителна доза[a]	Брой флакони Ustekinumab 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2

> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

интравенозна доза и на всеки 2 седмици след това.-заличава се [a]Приблизително 6 mg/kg.

Поддържаща доза: 90 mg Ustekinumab, приложени подкожно 8 седмици след интравенозната доза, след което се препоръчва приложение през 12 седмици.
Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза в този момент.

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици.
Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка.
Трябва да се помисли за преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици. Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението с Ustekinumab. При пациентите, които са се повлияли от лечението с Ustekinumab, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандартните грижи.

- инхибитори на IL23
Risankisumab е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болест на Крон при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор, липса на отговор или непоносимост към конвенционална или биологична терапия.
Дозировка: Препоръчителната доза е 600 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на седмица 0, седмица 4 и седмица 8, последвани от 360 mg, приложени чрез подкожна инжекция на седмица 12 и на всеки 8 седмици след това. Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които нямат данни за терапевтична полза след лечение в продължение на 24 седмици.

Guselkumab е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или към биологично лечение.
Дозировка: Препоръчва се някоя от следните две индукционни дози:
- 200 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.
- 400 mg, приложени чрез подкожна инжекция (приложени като две последователни инжекции от 200 mg всяка) на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.

След приключване на схемата с индукционната доза е възможен избор между следните два поддържащи дозови режима:
- От седмица 16 да се започне 100 mg, прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w).
- От седмица 12 да се започне 200 mg, прилагани чрез подкожна инжекция и след това на всеки 4 седмици (q4w).
Вторият терапевтичен режим (200 mg q4w) може да се избере при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка на лекуващия лекар.

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението

с Guselkumab. При пациенти, които са се повлияли от лечението с Guselkumab, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.
Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

2.4.1.6 Селективни имуносупресори/ Лекарства малки молекули (Small Molecules drugs)

- JAK киназни инхибитори

Upadacitinib е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болест на Crohn при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или към биологичен лекарствен продукт.
Upadacitinib е селективен и обратим инхибитор на Janus киназата (JAK). При изследвания върху човешки клетки upadacitinib инхибира преференциално сигнализирането чрез JAK1 или JAK1/3 с функционална селективност спрямо цитокиновите рецептори, които сигнализират чрез двойки JAK2.

Индукция
Препоръчителната индукционна доза Upadacitinib е 45 mg веднъж дневно в продължение на 12 седмици. При пациенти, които не са постигнали адекватна терапевтична полза след първоначалното 12-седмично индукционно лечение, може да се обмисли удължено индукционно лечение за допълнителни 12 седмици с доза 30 mg веднъж дневно. При тези пациенти приемът на Upadacitinib трябва да се преустанови, ако няма данни за терапевтична полза след 24 седмици лечение.

Поддържане
Препоръчителната поддържаща доза Upadacitinib е 15 mg или 30 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалните особености на пациента:

• Доза 15 mg е препоръчителна за пациенти с повишен риск от ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване.

• Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща при пациенти с голяма тежест на заболяването, които не са с повишен риск от ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване (вж. точка 4.4) или които не показват адекватна терапевтична полза с 15 mg веднъж дневно.

• Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за поддържане на отговора.

При пациенти на възраст на и над 65 години препоръчителната поддържаща доза е 15 mg веднъж дневно.
При пациенти, които са отговорили на лечението с Upadacitinib, кортикостероидите могат да бъдат намалени и/или спрени в съответствие със стандарта за лечение.

2.4.1. Лечение според разпространеността и активността на болестта

2.4.1.1 БК с илеоцекална локализация

2.4.1.1.1 С лека активност

- Предпочитаното лечение - **Budesonide** 9 mg/дневно. Ползата от Mesalazine е ограничена. Ефективен е в дози не по-малки от 4 g/дневно. Антибиотиците не се препоръчват поради чести странични ефекти.

2.4.2.1.2. С умерено изразена активност

- Budesonide 9 mg/дневно или **системни КС** (еднаква ефективност). Антибиотици - при съмнение за септични усложнения. При липса на ефект е възможно комбиниране на **КС с тиопурини или с Methotrexate. Анти-TNF терапия или анти-интегринови, или анти IL12/23, или анти IL23, или JAK киназни инхибитори** - алтернатива при активност и стероидна зависимост, рефрактерност или непоносимост.

Подборът на лечение зависи от клиничните особености, предишния отговор към терапията, фенотипа на болестта и съпътстващите заболявания. Особено внимание трябва да се обърне на стремежа към минимално приложение на КС (неподходящи за поддържане на ремисия), въпреки че те остават ключови за лечението на БК. Ефективен метод за минимизиране на КС терапия е ранното включване на анти-TNF/ антиинтегринови, анти IL12/23, анти IL23 или **JAK киназни инхибитори**. Комбинираното лечение с имуномодулатор и биологична терапия за постигане и поддържане на ремисия в избрани случаи показва по-добри резултати от монотерапията с биологична терапия.

2.4.2.1.3. Тежка активна БК Първоначално лечение: **системни КС**

При релапс и активност на заболяването - **анти-TNF/анти-интегринови/анти IL12/23, или анти IL23,** лекарствени продукти **с или без имуномодулатор, JAK киназни инхибитори**. При редки релапси - повтаряне на КС курс с добавяне на имуномодулатор. При наличието на септични усложнения или локални възпалителни промени е **удачно добавяне на антибиотици** - стандартна доза Ciprofloxacin или Metronidazole към КС.

През последните години чрез определянето на клинични критерии за лоша прогноза (към момента на диагнозата на болестта) се промени прага за включване на биологична и имуномодулаторна терапия. Имайки предвид, че продължителното лечение с биологични средства се свързва със значителна редукция на хирургичните намеси и хоспитализациите, вероятно е този праг да се редуцира още повече.

2.4.2.2.БК с локализация в колона

Активна БК – първа линия - системни КС

Релапс или рецидив - терапия на избор е **анти-TNF/анти-интегринови/анти IL12/23, или анти IL23, препарати със или без имуномодулатор**, при умерена или тежко изразена активност на заболяването. При редки релапси – може да се обсъди повтарянето на **КС** курс с добавяне на **имуномодулатор.**

При продължаващи симптоми въпреки КС (със или без имуномодулатор), и **активност-анти -TNF /анти- интегринова/анти IL12/23** терапия, или **анти IL23, JAK киназни инхибитори**.

Алтернатива е хирургичното лечение. Ако пациентите не отговорят или загубят отговор към биологичната терапия - хирургично лечение. В някои случаи заболяването е толкова тежко и агресивно, често в комбинация с перианален сепсис), че прекъсването на пасажа е необходимо за контрол на оплакванията, след което биологичната терапия може да бъде безопасно използвана.

Няма доказателства, че Mesalazine е ефективен при активна БК в колона, но все още е спорно мнението за добавянето на топикален Mesalazine към основната терапия на БК, засягаща левия или дисталния колон.

2.4.2.3. БК с разпространено тънкочревно засягане

- **Системни КС** с ранно включване на съпътстващ **имуномодулатор** (тиопурини или Methotrexate) или **анти IL23**. **АнтиTNF/анти-интегринови/анти IL12/23 с или без Azathioprine, JAK киназни инхибитори** при релапс, умерена или тежка активност на заболяването. Ранното включване на биологична терапия или селективни имуносупресори е препоръчително при пациенти с лоши прогностични фактори и е особено ефективно при пациенти с постоперативна БК.
- Алтернативно лечение – хирургия.

Допълнително лечение - ентерално хранене

Възпалителният товар е по-голям при разпространено (>100 cm), отколкото при локализирано заболяване. Оперативното лечение крие рискове от синдром на късото черво. Подходяща алтернатива е използването на ентерално хранене с или без анти- TNF терапия преди извършване на множествени стриктуропластики. Този хирургичен подход е най-приложим при стари, изолирани и фиксирани стриктури. Следоперативното лечение е ключово за

предотвратяване на релапс. Могат да бъдат използвани анти-TNF и имуномодулатори в зависимост от интервала от предишната операция или от периода на диагностициране на болестта до момента на операцията, тъй като тези фактори могат да предскажат агресивността на БК, която постоперативната терапия ще модифицира.

2.4.2.4. БК, засягаща хранопровода, стомаха и дуоденума

- **Системни КС и имуномодулатори** (тиопурини или Methotrexate), заедно с инхибитор на протонната помпа. **Анти TNF/анти-интегринови/анти IL12/23 препарати или анти IL23, JAK киназни инхибитори** - за тежки или рефрактерни случаи. В КХП на Upadacitinib няма текст за тези локализации на БК, както и клинични изпитвания на този етап.
- Алтернативна терапия. Дилатация или хирургия са методи на избор при обструкция.

Липсват данни от контролирани проучвания за ефективността на различните терапевтични режими, въпреки че локализацията в горния ГИТ се асоциира с лоша прогноза. Ето защо при тези пациенти прагът за включване на анти-TNF терапия е нисък.

2.4.2. Лечение според естествения ход

Нова цел пред лечението на БК е стремежът да се промени естествения ход на болестта. Пациентите с предполагаема лоша прогноза (сигурни рискови фактори) имат най-голяма полза от ранното включване на имуномодулатори, биологична терапия или селективни имуносупресори. Всички биологични препарати и селективни имуносупресори са по-ефективни, когато са въведени по-рано в хода на болестта.

Индикации за стартиране на биологична терапия и селективни имуносупресори/лекарства малки молекули

При пациенти с умерено тежка и тежка форма на БК (CDAI >220), при които първа линия на лечение (КС и имуномодулатори) е била неуспешна, трябва да стартират лечение с някоя от следните възможности - анти-TNF препарати, анти-интегринови, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори.

При неуспех, контраиндикации или нетолерантност към КС и имуномодулатори се провежда "биологично" лечение с anti-TNF препарат, анти-интегринови препарати, анти IL12/23, anti IL23, JAK киназни инхибитори. Изборът на биологичното лечение се извършва от експертна лекарска комисия в зависимост от индивидуалния профил на пациента - локализация, разпространеност на болестта, екстраинтестинални прояви, придружаващи болести или състояния свързани със сърдечно-съдов, онкологичен риск, риск от активиране на туберкулоза или друга инфекциозна болест, вкл. опортюнистчна такава, възраст, бременност или планирана такава, лактация, отклонения в кръвни показатели.

Противопоказания за стартиране на лечение са:

активна или латентна туберкулоза, сепсис или друга тежка инфекция, остър или хроничен вирусен хепатит, инфекция с HIV, онкологични и хематологични заболявания, автоимунни и демиелинизиращи процеси, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA III-IV). Проследяването на пациентите е с клиничен преглед и лабораторен контрол на всеки 6 месеца и ендоскопия/ образно изследване на всеки 12 месеца. Критерии за продължаване на лечението са повлияване на клиничната симптоматика, биохимична (нормализиране на CRP и фекалните маркери), ендоскопска ремисия и лигавично оздравяване, вкл. спад на CDA<I 150.

Противопоказания за продължаване на лечението са алергични и инфузионни реакции, значими отклонения в лабораторните показатели, тежки инфекции, поява на кожни, неврологични или автоимунни заболявания, онкологични заболявания.

Терапевтични препоръки при използване на анти-TNF, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори

- Всички анти-TNF/анти IL12/23 или анти IL23 препарати имат сходна ефикасност и профил на нежелани ефекти, ето защо изборът се определя от достъпността, начина на приложение, предпочитанията на пациента.

- Скъсяване на интервала на приложение или увеличаването на дозата при активна БК са подходящи преди превключване на друг препарат от същата група.
- При непоносимост/нетолерантност към определен анти-TNF/анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори особено тежко изразена, смяната с друг е подходящ избор. При липса на отговор след смяната трябва да бъдат обсъдени хирургични методи на лечение.
- При пациенти, при които има субоптимален отговор към терапията, има доказана полза от увеличаване на дозата чрез повишаване честотата на аплициране или увеличаване на дозата за период от време по преценка на лекуващия гастроентеролог и индивидуалния отговор на пациента. Същото се отнася и в случаите на субоптимален отговор към терапия с анти-интегриновите/анти IL12/23 лекарствени продукти.
- Първична липса на отговор (след 12-седмичен курс на лечение) и наличие на активна болест - да бъде използван алтернативен вариант - анти-TNF, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори.

- Вторичната загуба на отговор е показание за терапевтично лекарствено мониториране/изследване на анти-лекарствени антитела и последваща преценка за дозова оптимизация, добавяне на имуномодулатор, превключване към анти IL12/23, анти-интегринов препарат, анти IL23, JAK киназни инхибитори.
- Лечението с анти-TNF, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори препарати е ефективно при активна възпалителна форма на БК, но трябва да бъде прилагано внимателно при пациенти със симптоми на обструкция.
- Необходимо е мониториране, ранна диагноза и лечение на опортюнистичните инфекции при анти-TNF, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори терапията с антибиотици, туберкулостатици, противогъбичкови и противовирусни средства.

Терапевтични препоръки при използване на биоподобни лекарствени продукти

Ефикасността на биоподобните лекарствени продукти е еднаква с тези на референтния лекарствен продукт, при използване съгласно КХП. Страничните ефекти или загубата на ефект на база имуногенност към определен биологичен продукт не може да се очаква да бъде преодоляна чрез биоподобния продукт. Приемливо е превключване от референтен към биоподобен продукт. Липсват достатъчно доказателство за обратното превключване, за превключване между биоподобни продукти или различни многократни превключвания. От имунологична гледна точка превключване по не- медицински причини в рамките на 6 месеца от страна на определен биологичен продукт не е желателно. Превключването от референтен продукт към биоподобен трябва да бъде предшествано от обсъждане с пациента.

2.4.3. Лечение на релапса

Първоначалното лечение е съобразно с предишната успешно използвана терапия. При ранен релапс – **имуномодулатор**, ако той е умерен или тежък - **анти-TNF, анти-интегрин, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори.**

2.4.4. Рефрактерна на КС БК

При активна БК, рефрактерна на КС се стартира с - **анти-TNF, анти-интегринови, анти IL12/23, анти IL23** с или без имуномодулатори (тиопурини или Methotrexate), както и с JAK киназни инхибитори самостоятелно. Всички биологични препарати и селективни имуносупресори/ лекарства мали молекули имат сходна ефективност за лечение на рефрактерната на КС БК самостоятелно и в комбинация с имуномодулатор. Алтернатива - хирургия.

2.4.5. Поддържане на фармакологично индуцирана ремисия при БК

Изборът зависи от следните основни фактора: хода на болестта (начална изява, честота и тежест на пристъпите), разпространението (локализирана или разпространена), ефективността и толеранса към предшестващата терапия - за индукция на ремисия или поддържаща; наличието на биологични или ендоскопски признаци на възпаление, риск от възникване на усложнения.

2.4.5.1. Ремисия достигната с КС при първи тласък на БК

2.4.6.1.1. Първи избор

Няма достатъчно доказателства за ефикасността на Mesalazine като поддържаща ремисията терапия.

2.4.6.1.2. При релапс

Интензифициране на поддържащата терапия. КС не трябва да бъдат използвани за поддържане на ремисия. Алтернативно лечение – хирургия при локализирано заболяване.

- **При разпространено заболяване** - ранното приложение на **Azathioprine**

- **При зависимост от КС** - се стартира с анти-TNF, анти-интегринови, анти IL12/23, анти IL23, с или без имуномодулатори (тиопурини или Methotrexate), както и с JAK киназни инхибитори самостоятелно.

- Алтернатива - хирургия
- Релапс при лечение с **Azathioprine** или **Mercaptopurine** – дозата да бъде оптимизирана до поява на левкопения, съответно > 2,5mg/kg за Azathioprine и >1.5mg/kg за Mercaptopurine или смяна на терапията с **Methotrexate или анти-TNF, антиинтегринови, анти IL12/23 терапия, анти IL23 с или без имуномодулатори (**тиопурини или Methotrexate), както и с **JAK киназни инхибитори** самостоятелно**.**

Алернативно лечение –хирургия

- Релапс при лечение с анти-TNF – продължаване на **анти-TNF самостоятелно или в комбинация** с **Azathioprine, превключване на анти-интегрин, анти IL12/23, анти IL23, JAK киназни инхибитори**

2.4.6.2. Продължителност на поддържащата терапия

При пациенти в ремисия на подържащо лечение с Azathioprine, прекъсване на лечението може да бъде обсъдено след 4 години след настъпване на ремисията. Ползата и рисковете от продължаването на Azathioprine трябва да бъдат да се оценят индивидуално и обсъдени с пациента. Рискът от развитие на лимфом е минимален и трябва да бъде съобразен с факта, че повече от половината пациенти без терапия релапсират в рамките на 3 години.

Не могат да бъдат дадени препоръки за продължителността на лечението с Methotrexate или биологичните препарати, въпреки че се предвижда продължителна употреба, ако е необходимо. Ползата и рисковете от това трябва да бъдат обсъдени за всеки пациент.

2.4.6.3. Терапевтични насоки за използването на лекарства за поддържане на ремисия при БК

Mesalazine не се препоръчва поради липса на ефективност. КС не са ефективни. Budesonide може да отложи настъпването на релапс след индуцирана ремисия, но само в краткосрочен план. Не е ефективен в поддържането й в продължение на 12 месеца. Той може да замести Prednisolone в случаите на зависими от стероиди пациенти и да подобри толерантността.

Azathioprine в дози 2-2.5 m g/kg е ефективен за поддържане на ремисията. Доказан е стероид-спестяващия му ефект. Ранното му включване може да подобри изхода от лечението. Mercaptopurine в доза 1-1.5 mg/kg е с еднаква на азатиоприна ефективност. Methotrexate, прилаган мускулно, е ефективен за поддържане на ремисия поне при пациенти, при които ремисията е постигната с него. Дългосрочното проследяване на тези пациенти не показва повишен риск от тежко чернодробно увреждане. Прекъсването на лечението е последвано от висок процент на релапси.

Анти-TNF (infliximab, adalimumab), **анти-интегринови** (vedolizumab), **анти**

IL12/23 (ustekinumab), **анти IL23** (risankizumab) и **JAK киназни инхибитори** (upadacitinib) са ефективни за поддържане на ремисията при пациенти, отговорили на индукционната терапия. Стойността на комбинираната терапия на имуномодулатори с антиTNF/антиинтегринови/анти IL12/23 препарати все още се обсъжда.
Под внимание трябва да се вземе повисокия риск от поява на опортюнистични инфекции и лимфоми в резултат от комбинирането им.

Въпросът за избор на момента на безопасно спиране на биологичното лечение след период на продължителна ремисия е спорен. Данните сочат релапс на поне 50% от пациентите след едногодишно прекъсване на лечението. Оптимален подход е идентифициране на подгрупата пациенти с най- нисък риск от релапс на база биологични и ендоскопски маркери, които да останат на поддържащо лечение с имуносупресор.

При пациенти с релапс, повторният курс с биологично лечение обикновено постига ремисия.

2.4.6. Хирургично лечение

В случаите на усложнена болест на Крон хирургичното лечение на ранен етап е алтернатива на лекарствената терапия. Мултидисциплинарни срещи за обсъждане на

терапевтични стратегии за отделните пациенти са препоръчителни особено при комплицираните случаи на БК.

Въпросът за по-високата честота на периоперативни усложнения по време и след лечение с анти TNF лекарства остава спорен. Интервалът на безопасност остава да бъде определен. Prednisolone в доза 20 мг дневно или еквивалент за повече от 6 седмици е рисков фактор за хирургични усложнения. Ето защо КС трябва да бъдат спрени, ако е възможно. Azathioprine може да бъде използван безопасно в периоперативния период и след това.

Тютюнопушенето е главен рисков фактор за постоперативен релапс и всички пациенти трябва да бъдат насърчавани активно да спрат пушенето преди операцията. При пациенти със значителна загуба на тегло може да бъде обмислено предоперативно ентерално или парентерално хранене. Ниските нива на серумния албумин обикновено са резултат на неконтролиран сепсис с или без придружаваща малнутриция. В тези случаи е уместно дрениране на септичния фокус заедно с ентерално хранене.

2.4.7. Специални групи пациенти с БК

2.4.8.1. Пост-оперативни рецидиви

При липса на лечение след операция ендоскопски рецидив се наблюдава в 65-90% в следващите 12 месеца, а след 3 години – 80-100%. Предиктори на пост-оперативен рецидив са: тютюнопушене; предходна чревна операция; пенетрираща болест; перианална болест; резекция на голям тънкочревен сегмент; липса на пост-оперативно лечение.

Илеоколоноскопията е златен стандарт за диагнозата на пост-оперативния рецидив. Препоръчва се да бъде направена в първите 6-12 месеца след операцията. Ендоскопският рецидив предшества клиничния. Прогнозата е лоша при наличие на тежки ендоскопски изменения. Абдоминалната ехография, МР-ентерография и капсулната ендоскопия са алтернатива в оценката на пост-оперативния рецидив.

Профилактиката е задължително фармакологична. Средство на избор са **тиопурините.** Те са по-ефективни в сравнение с Mesalazine (само при изолирана илеална резекция) и имидазоловите антибиотици (по-трудно се понасят). Лечението се започва 2 седмици след операцията и продължава поне 2 години. При тежките случаи се използва биологична терапия.

Има доказателства, че следоперативното продължаване на биологичното лечение, провеждано преди операцията намалява честотата на рецидивите. Няма

доказателства, че лечението с anti-TNF увеличава постоперативните усложнения. При пациенти с висок риск от следоперативен рецидив може да се започне биологично лечение, ако не е провеждано такова преди операцията.

2.4.8.2. Фистулизираща БК

Перианални фистули - МРТ на малък таз е средство на избор за поставяне на диагнозата в комбинация със сигмоидоскопия за оценка на луменната активност на болестта. Аноректалната ехография може да бъде алтернатива. Най-често се фистулите се разделят на *прости* и *усложнени (класификация на Parks).* Преди започване на л*ечение* трябва да се изключи наличие на перианален абсцес. Ако има такъв, той се дренира. Простите фистули се лекуват само при симптоматика. Препоръчва се поставяне на Сетонов катетър или фистулотомия в комбинация с Metronidazole 750- 1500 mg/ дн. или Ciprofloxacin 1000 mg/дн. Тиопурините са втора линия, а биологичната терапия – трета линия.
При усложнена перианална болест се поставя Сетонов катетър в комбинация с **антибиотик и тиопурини** - първа линия. Биологичната терапия е втора линия на избор. Ако има активна луменна болест, то тя се лекува. *Оценката на ефекта от лечението е* клинична - липса/наличие на секреция от фистулата и с образна методика – проследяване на затваряне на фистулния ход (МРТ, КТ). За поддържащо лечение се използват тиопурини, биологична терапия или Сетонов катетър, както и комбинация от лекарствена терапия и дренаж. Поддържащото лечение продължава поне една година. При липса на отговор към биологичната терапия се препоръчва добавяне на Azathioprine или Methotrexate в комбинация с антибиотици.

Infliximab е показан за лечение на фистулизираща болест на Crohn в активен стадий при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на цялостен курс на стандартна терапия (включително с приложение на антибиотици, дрениране и имуносупресираща терапия). При пациентите с фистулизираща болест на Crohn с остри гнойни фистули не трябва да се започва лечение с Infliximab, докато не се изключи евентуален фокус на инфекция, най-вече абсцес. Прилага се в доза от 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 та и 6 та седмица след първата инфузия. Ако пациентът не отговори след тези 3 дози, лечението с Infliximab не трябва да се продължава.

При пациенти, които отговарят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са:

- Поддържащо лечение: допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици или
- Повторен курс: инфузия в доза 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират, последвани от инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици.

Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияли се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти повлияването може да се възстанови с повишаване на дозата. Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата.

Опитът с повторни курсове при рецидив на признаците и симптомите на болест на Crohn е ограничен и няма сравнителни данни за съотношението полза/риск при алтернативните стратегии за продължаване на лечението.

Darvadstrocel (5 милиона клетки/ml инжекционна суспензия) представлява намножени (експандирани) човешки алогенни мезенхимни възрастни стволови клетки, изолирани от мастна тъкан (expanded adipose stem cells, eASC). Съгласно Кратката характеристика на продукта, той е показан за лечение на комплексни перианални фистули при възрастни пациенти с

неактивна/слабо активна луменна болест на Крон, когато фистулите показват неадекватен отговор на поне едно конвенционално или биологично лечение. Darvadstrocel трябва да се използва само след подготовка на фистулите и от лекар специалист. Единичната доза Darvadstrocel съдържа 120 милиона клетки, доставени в 4 флакона. Всеки флакон съдържа 30 милиона клетки в 6
ml суспензия. Цялото съдържание на 4 флакона трябва да се приложи за лечение на до два вътрешни отвора и до три външни отвора. Това означава, че с дозата от 120 милиона клетки е възможно да се лекуват до три фистулни канала, които се отварят в перианалната зона.

Проктектомията е последна опция за лечение. По отношение на другите фистули няма достатъчно опит, нито клинични проучвания. Подходът е индивидуален при всеки пациент. Обикновено лекарствената терапия върви успоредно с оперативната намеса.

2.4.8.3. Стриктури

При пациенти с къси стриктури <5 см или постоперативни стенози на анастомозата може да се обсъди ендоскопска балонна дилатация.

2.4.8.4. Психосоматични нарушения

Тревожността, депресията и психо-социалния стрес са по-скоро последствие от БК, а не причина. Степента на психологичен дистрес корелира с тежестта на болестта и предсказва качеството на живот. Препоръчително е оценката на депресията при болните в екзацербация и тези с коремна болка по време на ремисия. Желателно е следенето на пациентите за развитие на тревожност и депресия и провеждане на съответно лечение при необходимост. Изборът на психотерапевтичния метод зависи от психологичното нарушение и трябва да се извършва от съответни специалисти.

3. УЛЦЕРОЗЕН КОЛИТ (УК)

3.1. КЛАСИФИКАЦИЯ

За класифициране на БК се използа Монреалската класификация от 2005 г., която включва следните категории:
A. Възраст при първата диагноза: A1 до 16 г., A2 16 г. - 40 г., A3 над 40 г.
E. Разпространеност: E1 – проктит (възпалителният процес обхваща само ректума); E2 – лявостранен колит, известен още и като дистален (възпалителният процес е дистално от flexure lienalis); E3 – разпространен колит (проксимално от flexure lienalis, вкл. панколит).

Съществуват доказателства, че възрастта на диагностициране на УК има връзка с изхода на заболяването. Диагностицираните преди 16-годишна възраст имат по-агресивен клиничен ход, докато диагнозата в по-късна възраст е свързана с по-нисък риск от колектомия. УК, установен в много млада възраст има различна етиология и прогноза.

3.2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

3.2.1 Клинична активност. Клиничната активност (тежест) на УК се класифицира като ремисия, лека, умерена или тежка. Това подразделяне отразява биологичната активност, а не отговора от провежданото лечение. Терминът тежък (или „остър тежък колит“) се предпочита пред „фулминантен“ колит.

Ремисията включва пълно изчезване на симптомите (брой на дефекациите ≤3/дневно, без ректално кървене и без наличие на спешни позиви за дефекация) и възстановяване на дебелочревната лигавица при ендоскопското изследване (ендоскопски нормална лигавица). Липсата на остър възпалителен инфилтрат в

хистологичен материал е в подкрепа на ремисията.

УК с умерена активност трябва да се разграничи от този с лека активност поради различната терапия и нейната ефективност.

Предлагат се много индекси за оценка на тежестта на заболяването, но нито един от тях не е изцяло валидиран. В ежедневната практика се прилагат модификации на оригиналните критерии на Truelove и Witts, а напоследък и използвания в клиничните проучвания модифициран индекс на Mayo (табл. 3). Европейската асоциация за Крон и колит (ECCO) от 2012 г. предлага за оценка на активността (тежестта) да се използва комбинация от клинични прояви, лабораторни данни, образни и ендоскопски параметри, вкл. хистология.

Таблица 3. Индекс на Mayo.

Индекс на Mayo	0	1	2	3
Честота на дефекации/дн Евно	Нормална	1-2/дневно > нормално	3-4/ дневно > нормално	5/ дневно > нормално
Ректално Кървене	Не	Слабо	Видимо	Изразено
Мукоза	Норма	Лека ранимост	Умерена ранимост	Спонтанно кървене
Обща оценка на лекаря	Норма	Лек УК	Умерен УК	Тежък УК

Траен терапевтичен отговор се приема при достигане на оздравяване на лигавицата (клинична, биохимична, ендоскопска и хистологична ремисия). Първоначалният ефект от терапията се приема при понижаване на индекса на активност с повече от 30%, заедно с намаляване на ректалното кървене и ендоскопския субиндекс (0 или 1).

3.2.2. Рефрактерен на терапия УК

Освен КС-рефрактерност, УК може да бъде рефрактерен и на имуномодулатори
- активна болест или релапс, независимо от лечението с тиопурини в адекватни дози (напр. Azathioprine 2–2.5 mg/kg/дневно или Mercaptopurine 1.5 mg/kg/дневно при липса на левкопения), най-малко в продължение на 3 месеца.

Под рефрактерен дистален колит се разбира персистиране на симптомите поради възпаление, ограничено в ректума (проктит) или лявостранен колит, независимо от лечението с перорални и локални КС и с Mesalazine за 4-8 седмици.

3.3. ДИАГНОЗА

3.3.1. Клиничните белези най-често включват:

- Кървава диария, ректално кървене и/или спешни позиви за дефекация; нощни дефекации.

- В случаите с лека или дори с умерена активност физикалното изследване може да бъде без отклонения.
- Системните оплаквания - отпадналост, анорексия, повишена температура, тахикардия, промени в атериалното налягане, загуба на телесна маса са прояви на тежка активност.
- Извънчревни прояви.

Повечето от симптомите са в зависимост от възпалението на ректума, което винаги е ангажиран, независимо от разпространението на заболяването. Възпаленият ректум създава невъзможност за задържане на съдържимото, вкл. газове и течност.

3.3.2. Начални лабораторни изследвания

СУЕ, пълна кръвна картина, , серумно желязо, ЖСК, феритин, С-реактивен протеин (CRP) и биохимични показатели и др.; *Микробиологични* изследвания-за чревни патогени, вкл. Clostridium difficile toxin. Необходима е оценка на имунизационния статус към различни вирусни заболявания и туберкулоза; изключване на инфекция с цитомегаловирус (CMV), паразити.

3.3.3. Фекален калпротектин - надежден маркер за интестинално възпаление и при УК

3.3.4. Основни диагностични изследвания

Колоноскопия с множество биопсии - за предпочитане с илеоскопия и сегментни биопсии, вкл. на ректума е основен диагностичен метод. При тежък УК - *обзорна ренгенография* на корема и потвърждаване на активността чрез *сигмоидоскопия* с или без биопсия като първа линия изследване. При остър тежък колит *тотална* колоноскопия не се препоръчва поради риск от перфорация. **Хистологичното изследване** потвърждава диагнозата, определя активността и открива интраепителиална неоплазия (дисплазия). При всяка установена **стеноза на дебелото черво трябва** за се изключи КРК.

При невъзможност за ендоскопско изследване на дебелото черво може да се приложат образни изследвания, като двойно-контрастно рентгеново изследване - *иригография,* **КТ и/или МР колонография**. **Абдоминалната ехография** е полезна за мониториране на активността на заболяването, разпространеността и ефекта от лечението.

Необходимо е изключване на инфекция. При съмнителна диагноза е необходимо повторно ендоскопско и хистологично изследване след интервал от време.

Прогностични фактори

Идентифицирането на пациентите с лоша прогноза (навременна оценка на факторите, свързани с прогресиращ ход) е от изключителна важност за определяне на поведението с цел намаляване на прогресията на болестта, колектомията и развитието на колоректален карцином.

Факторите, предсказващи неблагоприятен ход и риск от колектомия са: възраст под 40 г., нужда от КС при диагнозата, разпространен колит, дълбоки язви, персистиране на хистологичните и лабораторни белези за възпаление като повишен фекален калпротектин, СУЕ над 30 m m (повишен CRP) и нисък албумин, Псевдополипозата и дисплазията, както и нефункциониращото черво (тип “оловна тръба”) с нарушения в пермеабилитета и хронична водниста диария са по-късни, но също така важи прогностични фактори.

3.4. ЛЕЧЕНИЕ НА УК

Лечението на активния УК е в зависимост от тежестта на активността, разпространението, характера му (честота на релапсите, еволюция на болестта, терапевтичен отговор, нежеланите лекарствени реакции, наличието на извънчревни прояви, възраст на диагностициране и продължителност на заболяването).

Възможностите на съвременното лечение на УК осигуряват активно

противовъзпалително въздействие на мястото на възпалителните промени (проктит, ляв колит) – оптимална локална терапия в комбинация със системно приложение на ЛС), както и навременна ранна имуномодулираща/анти-TNF/анти IL12/23/**iJAK/S1P рецептор-модулираща** терапия при умерено тежък и тежък УК самостоятелно или в комбинация. Модерните терапевтични алгоритми, включващи анти-TNF в комбинация с имуномодулатори или JAK киназни инхибитори **или S1P рецепторен модулатор** самостоятелно, са с висока ефективност при ранно приложение при високорискови пациенти.

3.4.1. Използвани лекарствени продукти

3.4.1.1. Mesalazine

1. Mesalazine - стомашно устойчиви таблетки: първоначална (индукционна) доза - 1.5 g - 3.0 g/дневно PO, максимално – до 4.0 g/дневно при тежък УК; поддържаща доза 1.5 g/ дневно PO
2. Mesalazine - стомашно устойчиви гранули с удължено действие: първоначална (индукционна) доза - 1.5 g -3.0 g/дневно PO; поддържаща доза -1.5 -3g/дневно PO
3. Mesalazine с локално действие –супузитории за ректално приложение: първоначална (индукционна) доза - 1.5 g/ дневно; поддържаща доза –0.75-1.0 g/дневно ректално
4. Mesalazine с локално действие – ректална суспензия (клизма)-4g/60 ml първоначална (индукционна) доза - 4g дневно ректално (най-често 8-12 седмици)

3.4.1.2. Кортикостероиди (КС)

Prednisone tabl. 5 mg или Methylprednisolone tabl. 4 mg 40 mg/дневно PO, максимално до 60 mg/дневно PO по схема с намаляване за 8-10 седмици.

Methylprednisolone 40-60 mg/дневно IV, максимално – до 80 mg/дневно IV

Budesonide с локално действие (ректална пяна): първоначална (индукционна) доза - 2 mg (1 впръскване)/дневно, ректално (активен УК -проктит, ляв колит)

3.4.1.3. Имуномодулатори (имуносупресори) Тиопурини:

Azathioprine – 2 - 2.5 mg/kg/ дневно PO

Mercaptopurine - 1 - 1.5 mg/kg/ дневно PO

Methotrexate - първоначална (индукционна) доза 25 mg IM/ седмично; поддържаща доза – 15 mg IM/SC седмично

Селективни имуносупресори /Лекарства Малки молекули

JAK киназни инхибитори:

Tofacitinib – Препоръчителната индукционна доза е 10 mg, прилагана перорално два пъти дневно за индукция в продължение на 8 седмици. При пациентите, които не постигат достатъчна терапевтична полза до седмица 8, приемът на индукционната доза 10 mg два пъти дневно може да бъде продължен за още 8 седмици (общо 16 седмици), последван от 5 mg два пъти дневно като поддържаща терапия. При пациентите, при които не се наблюдават доказателства за терапевтична полза до седмица 16, индукционната терапия с tofacitinib трябва да бъде прекратена. Препоръчителната доза за поддържаща терапия е tofacitinib 5 mg, прилаган перорално два пъти дневно.

• Tofacitinib 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за венозна тромбоемболия (ВТЕ), големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) и злокачествено заболяване, освен ако няма налична подходяща терапевтична алтернатива.

• При пациентите с УК, които нямат повишен риск за ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване, може да се обмисли tofacitinib 10 mg перорално два пъти дневно, ако при пациентите на tofacitinib 5 mg два пъти дневно се наблюдава намаляване на отговора и не се получава отговор към терапевтични алтернативи, като лечение с инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (TNF инхибитор). Трябва да се използва най-ниската ефективна доза, необходима за поддържане на отговора.

• Повторно лечение при УК - При прекъсване на лечението с tofacitinib, може да се обмисли повторното му започване с tofacitinib. В случаи на загуба на отговор, може да се обмисли повторната индукция с tofacitinib 10 mg, два пъти дневно. Периодът на прекъсване на лечението в клинични проучвания продължава до 1 година. Ефикасността може да бъде възстановена до 8 седмици терапия с 10 mg два пъти дневно. При пациентите с терапевтичен

отговор към tofacitinib, кортикостероидите могат да се намалят и/или прекъснат в съответствие със стандартите за лечение.

Upadacitinib - Препоръчителната индукционна доза Upadacitinib е 45 mg веднъж дневно в продължение на 8 седмици. При пациенти, които не са постигнали адекватна терапевтична полза до седмица 8, употребата на Upadacitinib 45 mg веднъж дневно може да продължи още 8 седмици. Upadacitinib трябва да бъде спрян при всеки пациент, който не показва данни за терапевтична полза до седмица 16. Препоръчителната поддържаща доза Upadacitinib е 15 mg или 30 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалните особености на пациента:

- Доза 15 mg е препоръчителна за пациенти с повишен риск от ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти, като например тези с по-голяма тежест на заболяването или изискващи 16-седмично индукционно лечение, които не са с повишен риск от ВТЕ, MACE и злокачествено заболяване или които не показват адекватна терапевтична полза от 15 mg веднъж дневно.
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти, които не показват адекватна терапевтична полза от 15 mg веднъж дневно.
- Трябва да се има предвид най-ниската ефективна доза за подържане на отговора.
  При пациенти на възраст ≥ 65 години препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно.

При пациенти, които са отговорили на лечението с Upadacitinib, кортикостероидите могат да бъдат намалени и/или спрени в съответствие със стандартната медицинска грижа.

3.4.1.4.Биологични средства (инхибитори на TNF алфа; анти-интегринови; анти IL12/23, анти-IL23) Инхибитори на TNF алфа

Infliximab

Първоначална (индукционна) доза: 5 mg/kg интравенозна инфузия на 0, 2 и 6 седмици; поддържаща доза: 5 mg/kg интравенозна инфузия на всеки 8 седмици.

Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 та и 6 та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици.

Наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 14 седмици от началото на лечението, т.е. след третата доза. При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтичен ефект, продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно.

Infliximab е показан за лечение на тежък активен улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, с недостатъчен отговор на стандартна терапия, включително с кортикостероиди и 6 MP или AZA, или такива, при които има непоносимост към или медицински противопоказания за такава терапия.

Прилага се в доза 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg, на 2 ра и 6 та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаване на лечението с Infliximab при педиатрични пациенти, неотговорили в рамките на първите 8 седмици от започване на лечението. Безопасността и ефикасността на Infliximab не са проучени при деца под 6 годишна възраст с улцерозен колит.

Adalimumab

Първоначална (индукционна) доза: 160 m g през седмица 0 (под формата на четири инжекции в рамките на едно денонощие или като две инжекции дневно в два последователни дни), след което 80 mg през седмица 2; Поддържаща доза : 40 mg през седмица или всяка седмица.

Показан за лечение на умерена до тежка активна форма на УК при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), които имат недостатъчен отговор към конвенционалната терапия, включваща кортикостероиди и/или 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн

(AZA), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за такива терапии.

Golimumab

Първоначална доза 200 mg; 100 mg през втора седмица, след това по 50 mg/100 mg в зависимост от телесното тегло един път месечно.

Анти – интегринови

- **инхибитори на IL12/23**

Ustekinumab - Първоначална (индукционна) доза: единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло:

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	Препоръчителна доза[a]	Брой флакони Ustekinumab 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a]Приблизително 6 mg/kg.

Поддържаща доза: 90 mg Ustekinumab, приложени подкожно 8 седмици след интравенозната доза, след което се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза в този момент.

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици.

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка.

Трябва да се помисли за преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението с Ustekinumab. При пациентите, които са се повлияли от лечението с Ustekinumab, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандартните грижи.

Vedolizumab - Първоначална (индукционна) доза: 300 mg интравенозна инфузия на 0, 2, 6 (и 10) седмици; Поддържаща доза: 300 mg интравенозна инфузия на всеки 4 или 8 седмици.

Анти IL-23

Mirikizumab - Индукционната доза 300 mg чрез интравенозна инфузия за най-малко 30 минути на седмици 0, 4 и 8. Поддържащата доза 200 чрез подкожно инжектиране на всеки 4 седмици. Пациенти със загуба на терапевтичен отговор по време на поддържащо лечение могат да получат 300 mg мирикизумаб чрез интравенозна инфузия на всеки 4 седмици за общо 3 дози (повторна индукция).

Risankizumab е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална или биологична терапия.

Дозировка и начин на приложение:

Препоръчителната индукционна доза е 1 200 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на седмица 0, седмица 4 и седмица 8. От седмица 12 и на всеки 8 седмици след това препоръчителната поддържаща доза се основава на индивидуалното състояние на пациента: доза от 180 mg, приложена чрез подкожна инжекция, се препоръчва за пациенти с достатъчно подобрение по отношение на активността на заболяването след индукцията. Доза от 360 mg, приложена чрез подкожна инжекция, се препоръчва за пациенти с

недостатъчно подобрение по отношение на активността на заболяването след индукцията.

Guselkumab е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които не са се повлияли достатъчно, вече не се повлияват или са проявили непоносимост към стандартната терапия или биологично лечение.
Дозировка: : Препоръчва се някоя от следните две индукционни дози:
- 200 mg, приложени чрез интравенозна инфузия на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.
- 400 mg, приложени чрез подкожна инжекция (приложени като две последователни инжекции от 200 mg всяка) на Седмица 0, Седмица 4 и Седмица 8.

След приключване на схемата с индукционната доза е възможен избор между следните два поддържащи дозови режима:
- От седмица 16 да се започне 100 mg, прилагани чрез подкожна инжекция на всеки 8 седмици (q8w).
- От седмица 12 да се започне 200 mg, прилагани чрез подкожна инжекция и след това на всеки 4 седмици (q4w).

Вторият терапевтичен режим (200 mg q4w) може да се избере при пациенти, които не показват достатъчна терапевтична полза от индукционното лечение според клиничната преценка на лекуващия лекар.

Имуномодулаторите и/или кортикостероидите може да се продължат по време на лечението с Guselkumab. При пациенти, които са се повлияли от лечението с Guselkumab, кортикостероидите може да се намалят или да се спрат в съответствие със стандартното лечение.
Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не са показали данни за терапевтична полза след 24-седмично лечение.

Vedolizumab 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за s.c. приложение. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 108 mg vedolizumab в 0,68 ml. Препоръчителната схема на приложение на vedolizumab подкожно като поддържащо лечение след поне 2 интравенозни инфузии vedolizumab е 108 mg, прилагани чрез подкожна инжекция веднъж на всеки 2 седмици. Първата подкожна доза трябва да се прилага вместо следващата планирана интравенозна доза и на всеки 2 седмици след това.

S1P рецепторен модулатор:
Etrasimod е показан за лечение на пациенти на възраст 16 години и повече с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство.
Препоръчителната доза е 2 mg Etrasimod, приемана веднъж дневно РО. Препоръчва се Etrasimod да се приема с храна през първите 3 дни с цел намаляване на потенциалните преходни ефекти на понижаване на сърдечната честота, свързани със започване на лечението. След това Etrasimod може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като тези методи не са проучени в клинични изпитвания.

3.4.2. Лечение според разпространеността и активността на болестта

3.4.2.1. Проктит

3.4.2.1.1. *Лек и умерено тежък проктит*

Първоначално (индукционно) лечение: Комбиниране на Mesalazine с локално действие (супозитории Mesalazine 1g дневно, алтернатива - ректалната пяна) с перорален Mesalazine или локално приложение на КС - по-ефективно от самостоятелното им

приложение и се препоръчва за увеличаване на ефективността на терапията.

Втора линия: КС: при пациенти, непонасящи локален Mesalazine; пациенти, които не се повлияват от орален/локален Mesalazine и локални КС трябва да бъдат лекувани допълнително с орални КС.

3.4.2.1.2. ***Рефрактерен*** **проктит** - имуносупресори и/или биологични средства.

3.4.2.2. Левостранен колит

3.4.2.2.1. ***Лек и умерен левостранен УК***

- Първоначално (индукционно) лечение: Mesalazine клизми 1g дневно, комбинирани с перорален Mesalazine над 2g дневно.

Самостоятелното приложение на локални КС или Mesalazine, както и монотерапията с перорален Mesalazine е по-слабо ефективно от комбинираната перорална и локална терапия с Mesalazine. Локалният Mesalazine е по- ефективен от локалния КС. Еднократното дозиране на Mesalazine е толкова ефективно, колкото и фракционираното.- Това изречение да отпадне. Независимо от "доказателствата" клиничната практика показва обратното. Еднократното дозиране може да се препоръча само за поддържане на ремисия.

Ефективността на месалазиновите клизми и пяна, на малкия (по-добра поносимост) и големия обем за постигане на ремисия е еднаква.

- Втора линия: Системното приложение на КС - ако симптомите не се повлияват от Mesalazine. Решението за включването на КС към стандартната терапия зависи от отговора и толеранса към Mesalazine, предпочитанията на пациента и опита на лекуващия лекар. Показано е при влошаване на симптомите; персистиране на ректалното кървене след 10-14 дневна комбинирана терапия с аминосалицилати; липса на трайно подобрение на всички симптоми на УК след 40 дневна адекватна терапия с Mesalazine.

3.4.2.2.2. Тежък левостранен колит

Обикновено е индикация за хоспитализация и интензивно лечение със системна терапия.

3.4.2.3. Разпространен УК

3.4.2.3.1 ***Лек до умерено тежък разпространен колит***

Първоначално лечение: Перорален Mesalazine в доза над 2g дневно, в комбинация с локален Mesalazine (при добра поносимост).

Втора линия: Системно приложение на КС - ако симптомите не се повлияват от Mesalazine.

В случай на релапс на фона на поддържаща терапия с перорален Mesalazine >2g/дн или имуномодулатори - КС (Prednisolone 40 mg дневно за една седмица, след което дозата се намалява с 5mg седмично за общо 8 седмици). Използват се и други схеми, но е разумно всеки център да ползва определена схема, за да може стероидната зависимост да бъде рано разпозната. Това улеснява включването на имуномодулатори.

Късите курсове (< 3 седмици) са свързани с риск от ранен релапс, а дози на Prednisolone ≤ 15 mg дневно не са ефективни при активно заболяване.

3.4.2.3.2.Тежък разпространен колит - показание за хоспитализация и интензивно лечение.

3.4.2.4 Тежък УК независимо от разпространението

Всички пациенти с тежък УК трябва да бъдат хоспитализирани за интензивно лечение, провеждано от мултидисциплинарен екип (гастроентеролог и хирург с опит в колопроктологията).

3.4.2.4.1 ***Остър тежък УК*** (потенциално животозастрашаващо състояние)

Основно лечение: Венозното приложение на КС (напр. Methylprednisolone 60 mg/24ч). По-високите дози не са по-ефективни, но по-ниските са по-малко ефективни.

Болусното приложение и продължителната инфузия са еднакво ефективни. Удължаването на терапията повече от 7-10 дни не носи по-голям ефект. Сумарният терапевтичен отговор към КС, независимо от вида на лекарството, достига 67%. Оценка на отговора към венозни КС - най-добре и обективно след третия ден (Oxford score).

3.4.2.4.2. Рефрактерен на венозни стероиди УК независимо от разпространението

Втора линия на лечение: „спасителна" терапия - Infliximab в единична доза 5 mg/kg

Съществуват доказателства, че първоначална доза от 10mg/kg е по-ефикасна като "терапия на спасението" (индикация извън КХП) - (доказана ефективност като терапия на спасението).; Ciclosporin или Tacrolimus (индикация извън КХП). Ако няма подобрение в рамките на 4-7дни от т.н. „спасителна" терапия - колектомия. Трета линия на лечение може да бъде обсъждана само в специализирани центрове.

Допълнителни мерки – реанимационни мероприятия и корекция на жизнено важни функции и отклонения към венозните КС, напр. електролитни разтвори с прибавени калиеви (най-малко 60 mmol/дневно) и калциеви соли; глюкозни разтвори; антибиотици, покриващи анаеробна и аеробна флора (Metronidazole, Tobramycin, Ciprofloxacin или Vancomycin), лечение на CMV или C.difficile инфекция, ентерално и парентерално хранене, корекция на дефицити и др; локална терапия (Mesalazine или стероиди) – при поносимост; кръвопреливане - за поддържане на хемоглобина над 80-100g/l.; белтъчни продукти (Human albumin) и плазма- при албумин под 30 g/l, поливитаминни препарати, антисекреторни средства парентерално (H2 блокери, ИПП); задължително нискомолекулен фракциониран хепарин.

– профилактично поради тромбофилното състояние

- При редукция на телесното тегло над 10% и невъзможност за приемане на храна е показано тотално парентерално хранене.

При усложнения на тежкия улцерозен колит се препоръчва следното поведение: токсична дилатация (мегаколон) - интензифициране на фармакологичното лечение, Vancomycin и по-ранна хирургична намеса. Поставянето на назогастрална сонда е безполезно; Перфорация - хирургия Други усложнения: масивен кръвоизлив (лекарствени продукти, хирургия)- кръвопреливане, железни препарати; тромбоемболизъм, вкл. тромбоза на интрацеребралните синуси; адекватна антитромботична терапия.

3.4.2.5 Рефрактерен проктит/дистален колит

- Пациентите, които не отговарят на пероралните стероиди, комбинирани с локален и перорален Mesalazine, се характеризират като рефрактерни.
- Терапевтичните опции: КС – венозно (най-често ефективни), орално или локално; приложение на Ciclosporin/Tacrolimus или Infliximab.

3.4.3. Лечение в зависимост от еволюцията на заболяването

3.4.3.1. Релапс

Лечението на релапса зависи от това дали е първи или пореден, какви са характеристиките му и предшестващия терапевтичен отговор; предпочитанията на пациента, времето за настъпване на релапса, съпътстващата терапия (особено имуномодулатори), редовния прием на поддържащото лечение и други.

Начално лечение: може да включва лечението, оказало се ефективно при предшестващия курс с оптимизиране на поддържащата терапия

- **Ранен релапс** (< 3 месеца) - допълнителна индукционна терапия (същата или помощна); тиопурини; продължителното фармакологично лечение, което не води до свободна от КС ремисия, не се препоръчва.

3.4.3.2. КС-зависимо заболяване – Azathioprine/Mercaptopurine; при активен УК,

анти TNF продукти (Adalimumab или Infliximab); анти IL12/23 (ustekinumab), анти-IL23, JAK киназни инхибитори или S1P рецепторен модулатор.

3.4.3.3. Рефрактерен на лечение УК-

Анти -TNF, анти-интегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти, JAK киназните инхибитори или S1P рецепторен модулатор са избор на лечение при пациенти с умерено тежка и тежка форма на УК (пълен Mayo score > 6), при които първа линия на лечение (КС и имуномодулатори) е била неуспешна, контраиндицирана или има нетолерантност. При пациенти, при които има субоптимален отговор към анти -TNF, анти-интегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти, има доказана полза от увеличаване на дозата чрез повишаване честотата на аплициране или увеличаване на дозата за период от време по преценка на лекуващия гастроентеролог и индивидуалния отговор на пациента.

При неуспех, контраиндикации или нетолерантност към КС и имуномодулатори се провежда „биологично/**таргет синтетично**“ лечение с anti-TNF, антиинтегрини или анти IL12/23 – anti IL23, JAK-инхибитори или **S1P рецепторен модулатор**. Изборът на биологичното лечение се извършва от експертна лекарска комисия в зависимост от индивидуалния профил на пациента - локализация, разпространеност на болестта, екстраинтестинални прояви, придружаващи болести или състояния свързани със сърдечно-съдов, онкологичен риск, риск от активиране на туберкулоза или друга инфекциозна болест, вкл. опортюнистчна такава, възраст, бременност или планирана такава, лактация, отклонения в кръвни показатели.

Същото се отнася и в случаите на субоптимален отговор към терапия с антиинтегриновите/ **анти IL12/23** лекарствени продукти. Антиинтегриновите, анти IL12/23 лекарствени продукти, JAK киназните инхибитори или S1P рецепторен модулатор могат да се прилагат при пациенти с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали неадекватен отговор, загубили са отговор или са имали непоносимост към конвенционална терапия или биологично лечение. S1P рецепторен модулатор може да се прилага при пациенти с недостатъчен отговор, със загуба на отговор или непоносимост към една или повече от следните възможни терапии: перорални аминосалицилати, кортикостероиди, тиопурини, JAK инхибитори или биологични средства (напр. TNF блокер, антагонисти на интегрин, антагонисти на -IL12/23).

Противопоказания за стартиране на лечението са: бременност, лактация (както и при Крон - бременността не е противопоказание за anti-TNF), активна или латентна туберкулоза, сепсис или друга тежка инфекция, остър или хроничен вирусен хепатит, инфекция с HIV, онкологични и хематологични заболявания, автоимунни и демиелинизиращи процеси, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA III- IV). Проследяването на пациентите е с клиничен преглед и лабораторен контрол на всеки 6 месеца и ендоскопия/образно изследване на 12 месеца. Критерии за продължаване на лечението са повлияване на клиничната симптоматика, биохимична (нормализиране на CRP и фекалните маркери), ендоскопска ремисия и лигавично оздравяване, вкл. спад в Mayo sco≤re 2. Противопоказания за продължаване на лечението са алергични реакции и инфузионни реакции, значими отклонения в лабораторните показатели, тежки инфекции, поява на кожни, неврологични или автоимунни заболявания, онкологични заболявания. Анти IL12/23 (ustekinumab) се прилага за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към биологичен лекарствен продукт, или имат медицински противопоказания за такива терапии.

При пациенти с улцерозен колит лечението с ustekinumab води до намаление на възпалителните маркери, включително CRP и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което се поддържа през цялата поддържаща фаза и продължението на проучването до седмица 92.

Благоприятният ефект на ustekinumab върху клиничния отговор, лигавичното оздравяване и клиничната ремисия е наблюдаван при индукция и поддържащо

лечение както при пациентите с неуспешна конвенционална, но не и биологична терапия, така и при пациентите с най-малко една предшестваща неуспешна терапия с антагонист на TNFα, включително при пациенти, които първично не са се повлияли от терапия с антагонист на TNF α. Благоприятен ефект е наблюдаван също и при индукция при пациенти с наймалко една неуспешна предшестваща терапия с антагонист на TNFα и Vedolizumab, но броят на пациентите в тази подгрупа е твърде малък, за да се направят категорични заключения относно благоприятния ефект по време на поддържащата терапия в тази група.

Индикация за биологична /таргет синтетична терапия
Индикация за JAK киназни инхибитори

Upadacitinib е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или към биологичен лекарствен продукт. Препоръчителната индукционна доза Upadacitinib е 45 mg веднъж дневно в продължение на 8 седмици. При пациенти, които не са постигнали адекватна терапевтична полза до седмица 8, употребата на Upadacitinib 45 mg веднъж дневно може да продължи още 8 седмици. Upadacitinib трябва да бъде спрян при всеки пациент, който не показва данни за терапевтична полза до седмица 16. Препоръчителната поддържаща доза Upadacitinib е 15 mg или 30 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалните особености на пациента:

- Доза 15 mg е препоръчителна за пациенти с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти, като например тези с по-голяма тежест на заболяването или изискващи 16-седмично индукционно лечение, които не са с повишен риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване или които не показват адекватна терапевтична полза от 15 mg веднъж дневно.
- Доза 30 mg веднъж дневно може да е подходяща за пациенти, които не показват адекватна терапевтична полза от 15 mg веднъж дневно.

Трябва да се има предвид най-ниската ефективна доза за поддържане на отговора.
При пациенти на възраст ≥ 65 години препоръчителната доза е 15 mg веднъж дневно.
При пациенти, които са отговорили на лечението с Upadacitinib, кортикостероидите могат да бъдат намалени и/или спрени в съответствие със стандартната медицинска грижа.

Tofacitinib е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит (УК) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологични средства. Препоръчителната индукционна доза е 10 mg, прилагана перорално два пъти дневно за индукция в продължение на 8 седмици. При пациентите, които не постигат достатъчна терапевтична полза до седмица 8, приемът на индукционната доза 10 mg два пъти дневно може да бъде продължен за още 8 седмици (общо 16 седмици), последван от 5 mg два пъти дневно като поддържаща терапия. При пациентите, при които не се наблюдават доказателства за терапевтична полза до седмица 16, индукционната терапия с tofacitinib трябва да бъде прекратена. Препоръчителната доза за поддържаща терапия е tofacitinib 5 mg, прилаган перорално два пъти дневно.

• Tofacitinib 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване, освен ако няма налична подходяща терапевтична алтернатива.
• При пациентите с УК, които нямат повишен риск за ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване, може да се обмисли tofacitinib 10 mg перорално два пъти дневно, ако при пациентите на tofacitinib 5 mg два пъти дневно се наблюдава намаляване на отговора и не се получава отговор към терапевтични алтернативи, като лечение с инхибитор на

тумор-некротизиращ фактор (TNF инхибитор). Трябва да се използва най-ниската ефективна доза, необходима за поддържане на отговора.
• Повторно лечение при УК - При прекъсване на лечението с tofacitinib, може да се обмисли повторното му започване с tofacitinib. В случаи на загуба на отговор, може да се обмисли повторната индукция с tofacitinib 10 mg, два пъти дневно. Периодът на прекъсване на лечението в клинични проучвания продължава до 1 година. Ефикасността може да бъде възстановена до 8 седмици терапия с 10 mg два пъти дневно. При пациентите с терапевтичен отговор към tofacitinib, кортикостероидите могат да се намалят и/или прекъснат в съответствие със стандартите за лечение.

Индикация за S1P рецепторен модулатор
Etrasimod е показан за лечение на пациенти на възраст 16 години и повече с умерено тежък до тежък активен УК, които са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство.
Препоръчителната доза е 2 mg Etrasimod, приемана веднъж дневно РО. Препоръчва се Etrasimod да се приема с храна през първите 3 дни с цел намаляване на потенциалните преходни ефекти на понижаване на сърдечната честота, свързани със започване на лечението. След това Etrasimod може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като тези методи не са проучени в клинични изпитвания.

3.4.4. Поддържащо лечение

Целта на поддържащата терапия е поддържане на ремисия (клинична и ендоскопска) без КС - препоръчителна за всички пациенти. Интермитентно лечение е приемливо само при някои пациенти с ограничена форма на заболяване. Изборът на поддържащата терапия се определя от разпространението на УК, общия ход на болестта (честота на рецидивите), неуспеха на предходна поддържаща терапия, тежестта на последния тласък и използваната при него терапия, профила на безопасност на поддържащата терапия и стратегията за предпазване от рак.

Първа линия - Перорален Mesalazine при пациенти, отговорили на лечение с Mesalazine или с КС (локално/перорално). - Локалните месалазини - при проктит и алтернатива - левостранен колит.

Втора линия - Комбинация от перорален и локални месалазини може да се използва като втора линия поддържаща терапия.

Минималната ефективна перорална доза на Mesalazine е 1.2g/дневно, а за ректална терапия - фракционирана доза от 3 g/седмично, но дозата може да бъде индивидуализирана според ефективността й. Еднократният прием на Mesalazine е толкова ефективен, колкото фракционирания, без повишаване на честотата на нежелани ефекти. Всички разновидности на Mesalazine са ефективни. Sulfasalazine не се предпочита поради токсичността му. Няма категорични данни в подкрепа на избора на един или друг препарат за поддържане на ремисията. Sulfasalazine

Тиопурините се препоръчват при пациенти с лек до умерен УК, които имат ранни или чести релапси на фона на лечение с Mesalazine в оптимална доза или които не понасят Mesalazine, КС- зависими пациенти или пациенти, отговорили на Ciclosporin/Tacrolimus при индукция на ремисията
При отговорилите на JAK киназни инхибитори, S1P рецепторен модулатор, както и при анти- TNF, анти IL12/23 терапия, за поддържане на ремисията са подходящи както тиопурините, така и продължаване на анти-TNF/анти IL12/23 терапията с или без тиопурини, както и JAK киназни инхибитори или S1P рецепторен модулатор самостоятелно.
При тежък колит с отговор на венозни КС, Ciclosporin или Infliximab - тиопурини за поддържане на ремисията. При отговорилите на Infliximab - лечението

може да бъде продължено.
Предхождащ неуспех от тиопурини подкрепя поддържащо лечение с анти-TNF, анти IL12/23, анти-интегринови препарати, JAK киназни инхибитори или S1P рецепторен модулатор.
Дългосрочното поддържащо лечение с Mesalazine, тиопурини и биологична терапия продължава до оздравяване на лигавицата. Mesalazine може да намали риска от рак на дебелото черво.

Алтернативно хирургично лечение – колектомия

3.5. Специални групи пациенти с УК

3.5.1. Паучит

Паучитът е неспецифично възпаление на илеалния пауч и е сред най-честите усложнения на проктоколектомията с илеален пауч-анална анастомоза (ИПАА).
Лечение на паучита. 1) Остър паучит – антибиотици: Metronidazole или Ciprofloxacin (по- малко странични реакции); противодиарийни лекарствени продукти; 2) Хроничен паучит - комбинирано антибиотично лечение (два антибиотика) или Budesonide; Infliximab, Vedolizumab -при хроничен рефрактерен паучит.; 3) За поддържане на ремисия: *пробиотици.*

3.5.2. При възпаление на ректалния „маншет" (Cuffitis)

Симптомите са подобни на паучит, но ректалното кървене е по-характерно. Локалното лечение с Mesalazine супозитории 1.0 g|/дневно е ефективно.

3.5.3. Колоректален карцином при пациентите с улцерозен колит

Пациентите с дългогодишен УК имат повишен *риск* за КРК в сравнение с общата популация. *Профилактика* - приемът на Mesalazine може би намалява честотата на КРК при болните с УК; урзодезоксихолевата киселина е показана при придружаващ ПСХ.

4. ФЕКАЛЕН КАЛПРОТЕКТИН (ФК) при диагностика и мониториране на ХВЧЗ в ежедневната клинична практика

ФК трябва да бъде измерван при диагнозата на ХВЧЗ и преди промяна в терапията за целите на бъдещите сравнения. При симптоматични ХВЧЗ пациенти ФК > 250 mg/g може да разграничи тласък при ХВЧЗ от невъзпалителни усложнения или подлежащ свързан синдром на дразнимото черво. Понижението на ФК може да е предиктор за клиничен и ендоскопски отговор към лечението. За оценка на ефекта от терапията и за предсказване на дългосрочната ремисия се препоръчва измерване на нивата на ФК преди стартиране на терапия, както и на 3-ти и 6-ти месец след старта. При симптоматичните ХВЧЗ пациенти, ендоскопията остава златен стандарт за оценка на болестната активност и големи терапевтични промени не трябва да се правят единствено въз основа на ФК.

НИВА НА КАЛПРОТЕКТИН		
НИСКИ		ВИСОКИ
< 100 mg/kg	100-250 mg/kg	>250 mg/kg
		Дискутирайте с пациента

Търсете други причини различни от влошаване на ХВЧЗ	Търсете възможна невъзпалителна ХВЧЗ причина (стриктура, обструкция) Проследете след 3 до 6 месеца*	дали се придържа към терапията си Обмислете ендоскопия** или образна оценка, за да определите степента на засягане Обмислете оптимизиране и/или смяна на терапията
* За оценка на ефекта от терапията и за предсказване на дългосрочна ремисия измервайте нивата на ФК преди старт на терапия, на 3-ти и на 6-ти месец след старта.		
** При персистираща ендоскопска активност - да се обмисли оптимизиране на терапевтичен или дозов режим		

Високи нива на фекален калпротектин при проследяването са критерий за влошаване на ХВЧЗ и са индикация за интензификация на лечението. При симптоматични пациенти с фистули при болест на Крон може да се обмисли оптимизиране на терапевтичен или дозов режим при ново появяване на фистули, частично повлияване или възстановяване на секреция на фистулите.

5. ЛЕЧЕНИЕ НА ИЗВЪНЧРЕВНИ ИЗЯВИ НА ХВЗЧ

5.1. Артропатия.

Подразделя се на: **1. Периферна: Тип I** (4-17%) – засяга остро големите стави (обикновено глезенни, коленни, бедрени, китки) по време на екзацербацията на БК; **Тип II– полиартикулерен** (2,5%), при който са засегнати малките стави на ръцете. Не зависи от активността на БК. **2. Аксиална** – включва сакро-илеит и анкилозиращ спондилит.

При периферната артропатия лечението на БК или УК води до облекчаване на ставните симптоми. При персистиране на артропатията по време на ремисия на БК или УК се препоръчва краткотрайно лечение с ниски дози НСПВС или локално приложение на КС. Sulfasalazine е показан при персиситращ периферен артрит. Лечението на аксиалната артропатия с продължителни курсове НСПВС не е препоръчително поради опасност от влошаване на БК. В тези случаи Sulfasalazine, Methotrexate и Azathioprine не са ефективни или имат само частичен ефект. Ефикасността на Infliximab или Adalimumab при анкилозиращ спондилит и БК/УК, рефрактерен на терапия с НСПВС или с непоносимост към НСПВС, е добре доказана.

5.2. Остеопороза (20-50%).

Предразполагащи фактори са хроничното възпаление, кортикостероидното лечение, разпространено тънкочревно засягане или резекция, възрастта, тютюнопушенето, ниската физическа активност и наличието на хранителни дефицити.

Пациенти на лечение с кортикостероиди или с намалена костна плътност трябва да получат лечение с калциеви продукти и витамин Д. Значителна част от пациентите възстановяват костната си плътност след 3 годишна ремисия на БК.

При наличие на вертебрална фрактура в миналото, лечение се провежда независимо от Т-скора.

При жени след менопаузата с остеопороза употребата на бифосфонати, калцитонин и ралоксифен намаляват костната загуба. При мъжете с остеопороза данните не са убедителни, но приложението на бифосфонати може би е от полза. Препоръчително е пациентите, които са на лечение със системни кортикостероиди да получават калций и витамин D профилактично.

5.3. Кожни изяви

Лечението на *erythema nodosum* включва лечение на основното заболяване, като обикновено се налага системно приложение на КС.

Pyoderma gangrenosum се лекува със системни КС или анти-TNF препарати.

При *синдром на Sweet* приложението на системни КС е ефективно. Лечението с анти-TNF лекарства може да предизвика парадоксално кожно възпаление, което е обратимо при спиране на терапията. Лекарственият продукт се спира или заменя с друг биологичен продукт anti-IL12/23 или anti-IL23.

5.4. Очни изяви

Най-чести са *увеитът* и *еписклеритът*. Еписклеритът обикновено се поддава на лечение с локални КС или НСПВС. При увеита се прилагат системно КС. При резистентни случаи лечението с имуномодулатори, включително и anti-TNF-лекарствени продукти, може да е от полза.

5.5. Жлъчно-чернодробни заболявания

Първичен склерозиращ холангит (ПСХ) се среща по-често при пациенти с УК и увеличава многократно риска от развитието на холангиокарцином и КРК. Урзодезоксихолевата киселина подобрява патологичните чернодробни функционални тестове, но не повлиява хистологичните промени и прогнозата. Ендоскопската дилатация и/или стентиране се прилагат за лечение на стриктури. При напреднало чернодробно заболяване може да се обсъжда трансплантация.

5.6. Венозен тромбемболизъм

Рискът от тромбоза е увеличен двукратно при пациентите с БК/УК в сравнение с общата популация.

Антитромбозната профилактика е показана при всички хоспитализирани болни (хепарин или механична тромбопрофилактика).

При възникнали тромбемболични усложнения лечението трябва да се извърши по съответните стандарти, като се има пред вид потенциално по-големия риск от кървене. Дълбоката венозна тромбоза на краката и белодробната тромбемболия се срещат най- често. Болшинството от случаите на венозен тромбемболизъм са по време на екзацербация. При болните с тежък тласък, остра тежка болест или активна фистулизираща форма на БК е необходима профилактика с ниско-молекулен хепарин.

6. БРЕМЕННОСТ И ХВЗЧ

Фертилитетът обикновено не е засегнат, ако заболяването е неактивно. Жените, претърпели операция имат повишен риск от нарушена функция на маточните тръби. При мъжете ректалната ексцизия може да доведе до импотентност.

Преди концепция се препоръчва достигане на ремисия. Екзацербациите трябва да се лекуват активно, за да се предотвратят усложнения. БК е рисков фактор за преждевременно раждане и раждане на деца с ниска телесна маса.

Ако концепцията е по време на ремисия, рискът от влошаване по време на бременността е както при липса на бременност. Ако зачеването е по време на екзацербация, 2/3 от жените имат постоянна активност през бременността, а от тях 2/3 се влошават още повече.

При неусложнена БК, без перианална болест и липса на активност в ректум, родоразрешението може да бъде влагалищно. Цезарово сечение трябва да се

предпочете при перианална болест или ректално засягане. Индикация за Цезарово сечение е наличието на илео-анален пауч. Пациентки с илеостома могат да родят по естествен път.

Индикациите за операция по време на бременността са същите, както при липса на бременност – обструкция, перфорация, кръвоизлив или абсцес. При тежка болест рискът за плода е по-голям от риска от операцията.

Фармакологично лечение по време на бременността трябва да продължи, като ползата се преценява спрямо рисковете. Изключение прави Methotrexate, който е тератогенен.

Антибиотиците трябва да се назначават за най-кратък период от време. Тетрациклините и сулфонамидите трябва да се избягват. Metronidazole е относително безопасен след първия триместър. Има данни, че флуорохинолоните, прилагани в първия триместър, не водят до малформации, спонтанни аборти и други усложнения. Amoxicillin и clavulanic acid могат да се прилагат по време на бременност.

КС преминават плацентарната бариера, но там се метаболизират в много по-ниско активни метаболити. Prednisone и Prednisolone се метаболизират по-бързо в сравнение с другите КС. Няма данни за безопасността на Budesonide по време на бременност. Azathioprine/6-Mercaptopurine се приемат за относително безопасни.

Infliximab и Adalimumab се смятат за относително безопасни. Последствията върху плода и новороденото не са ясни. Препоръчително е да се избягват в последния триместър на бременността. Пациентките и партньорите им трябва да бъдат напълно информиране за потенциалните рискове.

Mesalazine може да се използват по време на кърмене. Metronidazole и Ciprofloxacin се отделят с кърмата и не са препоръчителни. КС се откриват в ниски концентрации в млякото. Препоръчително е кърменето да става 4 часа след оралния им прием. Azathioprine/6-Mercaptopurine не са откриват в майчиното мляко и могат да бъдат предписвани. Infliximab също не се открива в кърмата. Няма категорични данни за възможността за използването на Tofacitinib по време на бременност и кърмене. Липсват или има ограничени данни относно употребата на Upadacitinib при бременни жени.

Infliximab трябва да се използва по време на бременност, само ако е абсолютно необходимо. Наличният клиничен опит е ограничен. Ограничени данни от публикуваната литература показват, че Infliximab е установен в ниски нива в кърмата в концентрации до 5% от серумните нива на майката. Infliximab се открива също и в серума на кърмачето след експозиция на Infliximab чрез кърмата. Докато системната експозиция при кърмачето се очаква да е ниска, защото инфиксимаб се разгражда до голяма степен в стомашно-чревния тракт, то приложението на живи ваксини на кърмаче, когато майката получава Infliximab, не е препоръчително, освен ако серумните нива на Infliximab при кърмачето са неустановими. Може да се обмисли употребата на Infliximab по време на кърмене. Употребата на тофацитиниб по време на бременност и кърмене е противопоказана. Etrasimod е противопоказан по време на бременност и не трябва да се използва по време на кърмене.

7. ЛЕЧЕНИЕ НА АНЕМИЯТА ПРИ ХВЗЧ

Анемията е един от най-честите извънчревни синдроми при пациентите с ХВЗЧ. Определя се според критериите на СЗО. Основните видове анемия при ХВЗЧ са: желязо-дефицитна; анемия при хронично възпаление; анемия при дефицит на витамин B12, при дефицит на фолиева киселина, анемия със смесена етиология. По-рядко анемията може да е причинена от прием на лекарства (sulfasalazine, azathioprine, methotrexate, калциневринови инхибитори).

Основни показатели, използвани за скрининг на анемията са: ПКК, CRP, серумен феритин. При ремисия или лека болест - да се изследват минимум на 12 месеца; при активност – поне на 3 месеца. При риск от развитие на витамин B12 дефицит или дефицит на фолиева киселина – да се изследват и тези показатели.

При наличие на анемия е препоръчително да се изследват следните показатели: ПКК+ДКК, MCV, MCH, RDW, ретикулоцити, серумен феритин, желязо, ЖСК с изчисляване на трансфериново насищане, CRP. По-разширени изследвания включват: ниво на витамин В12, фолиева киселина, хаптоглобин, ЛДХ, креатинин, урея, разтворим трансферинов рецептор. Диагностичните критерии за железен дефицит зависят от наличието или липсата на възпаление в дебелото черво.

- При болни без данни за възпаление, серумно ниво на феритин <30mcg/L или трансфериново насищане <16% са в подкрепа на железен дефицит.
- При наличие на възпаление, долната граница на серумния феритин, съответен на нормални железни депа е 100mcg/L. При наличие на биохимични или клинични данни за възпаление, диагностичните критерии за анемия при хронично възпаление са серумен феритин >100mcg/L и трансфериново насищане <16%.
- Комбинация между истинска желязо-дефицитна анемия и анемия при хронично възпаление, трябва да се има предвид, ако серумния феритин е между 30 и 100mcg/L.

Лечение на анемията /железния дефицит трябва да се провежда при всички пациенти с хемоглобин под референтните граници. Терапевтичният подход зависи от симптомите, тежестта и етиологията на анемичния синдром. Първата стъпка в лечението на анемията е лечението на самия УК или БК. Колкото по-тежко е обостряне, толкова по-голяма е вероятността от развитието на анемия. Пациентите с анемия трябва да бъдат добре проследявани-, по време на ремисия поне веднъж на 12 месеца, а при лека активност – поне на 6 месеца.

Лечение с желязо съдържащо лекарствено средство трябва да се назначи при установена желязодефицитна анемия, а също и при наличие на железен дефицит без анемия. Изчисление на общата нужда от желязо се основава на телесната масса и изходното ниво на хемоглобина: 1. при хемоглобин до 100г/л и телесна маса под 70 кг – общата нужда от желязо е 1000мг; при телесна маса над 70кг – общата нужда от желязо е 1500мг; 1. При хемоглобин между 70-100г/л и телесна маса под 70 кг – общата нужда от желязо е 1500мг, а при телесна маса над 70кг –2000мг. Препоръча се компенсирането на железния дефицит при БК и УК да става с интравенозно желязо. Еднократното приложение на ферокарбоксималтоза или ферик деризомалтозит е еднакво ефикасно с многократните инфузии с феросукроза, но е предпочитано от пациентите и икономически целесъобразно. Преди и по време на лечението с ферокарбоксималтоза е препоръчително да се изследват серумните нива на фосфатите.

Интравенозното приложение на желязо (според КХП) е по-ефективно и се понася по-добре от пероралния прием. Абсолютна индикация за лечение с интравенозно желязо е анемия (хемоглобин под 100 g/L) и непоносимост или неадекватен отговор към перорално лечение. Парентерално лечение с желязо в комбинация с Erythropoietin (според КХП) може да се има предвид при отделни случаи, при които е необходима бърза корекция или когато анемията не се подобрява, независимо от лечението с интравенозен железен препарат и контрол на интестиналното възпаление. Трансфузията на еритроцитна маса трябва да се извършва в ситуации, в които има остро настъпила или тежка анемия, хемодинамични нарушения и други симптоми и/или неуспех от всички останали видове лечение. При дефицит на витамин В12 и фолиева киселина – заместителна терапия (според КХП).

VI. ХРОНИЧЕН ПАНКРЕАТИТ И ЕКЗОКРИННА ПАНКРЕАСНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

1. ХРОНИЧЕН ПАНКРЕАТИТ

1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Хроничният панкреатит е продължително възпаление и фиброза на панкреаса, което се характеризира с невъзвратими морфологични промени, които причиняват болка и/или перманентна функционална загуба. Засягането е фокално, сегментно или дифузно. Води до стриктури,конкременти с последваща дилатация на дуктулната система; екзокринна и ендокринна недостатъчност. Различни токсични, метаболитни, генетични, автоимунни и други фактори имат значение за появата му. В Европа най- чест е алкохолният панкреатит, който съставлява 55-80% от панкреатитите. От друга страна само около 10% от лицата с алкохолен проблем имат хроничен панкреатит, което предполага участие в патогенезата и на други фактори. Най-честите усложнения на хроничния панкреатит са псевдокистите, абсцесите, стриктурите и асцита. Повишен е рискът от развитие на аденокарцином, особено при болни със захарен диабет.

Сборна статистика за Европа показва годишна заболеваемост от 3-10/100,000. У нас липсват точни данни за честотата и тежестта на хроничния панкреатит. Заболяването е признато за социално значимо поради хроничната болка, искваща постоянно лечение с аналгетици, тежките усложнения, някои от които животозастрашаващи, задълбочаващата се екзокринната и ендокринна недостатъчност, повишеният риск от развитие на аденокарцином и повишената смъртност.

1.2. ДИАГНОЗА

1.2.1. Клиничните белези

– Зависи от стадия на болестта и се променя при прогресия.
– Основните симптоми и синдроми включват епигастрална болка, гадене, повръщане, малабсорбция, диабет и други – при усложнения, напр. иктер

1.2.2. Лабораторни и функционални изследвания

– имат стойност при екзацербация, екзокринна и ендокринна недостатъчност

1.2.3. Изобразителни изследвания

- конвенционална рентгенология, абдоминална ехография (УЗ), КТ, МРТ МР холангио и/или панкреатография (МРХП), , включително след стимулация със секретин

1.2.4. Ендоскопски методи

- ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП), ендоскопска ехография

1.2.5. Пункционни техники

- целенасочени под ехографски контрол (перкутанни), ендоскопска ехография или КТ.

1.2.6. Биопсия с последващо хистологично изследване

Биопсия с последващо хистологично изследване е “златен стандарт”, но обикновено не се използва заради високия риск от усложнения.

1.2.7. Диагноза на усложненията

1.2.8. Стадиране на хроничния панкреатит

– комбинация на клинични, морфологични и функционални критерии, като най- голяма стойност имат изобразителните изследвания, но негативните резултати не изключват лек хроничен панкреатит

I стадий: латентен или субклиничен панкреатит;
II стадий: ранен или инфламаторен (с предимно възпалителни промени); III стадий: късен-тежка жлезна инсуфициенция;
IV стадий: късен- напреднал с органна инсуфициенция, малабсорбция, кахексия.

Диагностичен алгоритъм

- Предпочитания към УЗ (осъществено от експерти) или директно към КТ. (ехографското изследване се приема за скрининг в някои държави и метод на избор в други).
- КТ е предпочитан пред ЕРХР и МРТ.
- При некатегоричност на УЗ и КТ се предлага биопсия или нова диагностика след 6
  месеца.
- Биопсията е "златен стандарт", но обикновено не се използва заради високия риск от усложнения.
- Ако центровете не разполагат с ЕУЗ, се използва ЕРХП.
- ЕУЗ с биопсия е все още в експериментален период с претенции за "златен стандарт". Ролята на ЕУЗ без биопсия е обещаваща но все още противоречива (очаква бъдеща позиция) и с ограничения. Тя и МР продължават развитието си и тестуването им изисква опит.
- При положителни функционални тестови и несигурност на образните методи се препоръчва биопсия.
- Ако такава не се осъществи- поддържа се тезата без доказателност.

Трудности в диагностиката

- Диагностични проблеми при начални, леки и средно тежки панкреатити с
- минимални морфологични промени.
- При диференциация на начална панкреасна малигненост.
- При наличие само на болка, макар и характерна.
- При скорошни епизоди на остър панкреатит.
- В селекцията на диагностични тестове-в зависимост от това какво се опитва да диагностицира клиницист.

1.3. ЛЕЧЕНИЕ

1.3.1. Елиминиране на етиологичния фактор

Спира се консумацията на алкохол.

1.3.2. Диетичен режим:

Редукция на липидния внос: 70-100g/24 часа (при неповлияване на оплакванията редукция до 50G), въглехидрати до 450g/24 часа и допълнителен прием на белтъци (над 120g/дневно). Витаминотерапията, особено на мастноразтворимите витамини е задължителна. При тежките (кахектични) форми се прилага парентерално и/или ентерално/сондово хранене.

1.3.3. Лечение на болката

- Ензимни продукти - високата дозировка понижава дуктулното налягане
- Аналгетици: ненаркотични и наркотични лекарствени продукти (paracetamol, metamizol, кортикостероиди в комбинация с локални анестетици; опоиди
- Антиоксиданти; Allopurinol (300 mg/дн.)

1.3.4. Лечение на екзокринната ендокринна панкреасна недостатъчност

1.3.5. Лечение на усложненията – фармакологично, ендоскопско, под ехографски контрол или хирургично

2. ПАНКРЕАСНА ЕКЗОКРИННА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

2.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Панкреасната екзокринна недостатъчност (ПЕН) се развива при редица заболявания и състояния и се дължи на различни патогенетични механизми (табл. 4). Хроничният панкреатит (ХП) при възрастните и муковисцидозата (кистична фиброза) при децата са най-честите причини за появата ѝ. По-рядко ПЕН е последствие на остър некротизиращ панкреатит, периампуларни и панкреасни тумори, и след масивни оперативни интервенции на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), включително резекция на панкреаса.

Таблица 4. Заболявания и патогенетични механизми свързани с ПЕН.

Заболяване/състояние	Патогенетичен механизъм
Хроничен панкреатит, муковисцидоза, усложнение на остър некротизиращ панкреатит, наследствен панкреатит	Загуба на панкреасен паренхим
Периампуларни тумори, интрадуктален панкреасен муцинозен тумор, карцином на главата на панкреаса, доброкачествени панкреасни тумори	Обструкция на главния панкреасен канал
Глутенова ентеропатия, болест на Крон	Намалена панкреасна стимулация
Zollinger-Ellison синдром	Киселинно-медирана инактивация на панкреасните ензими
Гастректомия, стомашен байпас, обширна тънкочревна резекция, панреасна резекция	Гастроинтестинална/панкреасна хирургия

ПЕН се дължи на намалена активност на панкреасните ензими в резултат на недостатъчна секреция или активиране, както и поради ранното им разграждане. Тя бива първична и вторична. Първичната ПЕН се характеризира с намаляване на екзокринната панкреасна тъкан или нарушената ѝ инервация. При вторичната ПЕН освободените панкреасни ензими не могат да окажат своето действие поради анатомични промени, особено след хирургия, недостатъчно активиране или инактивиране. Освен намалената секреция на панкреасни ензими при ПЕН е нарушена и секрецията на бикарбонатите. Нормално бикарбонатите предпазват панкреасните ензими от денатурацията на киселото стомашно съдържимо, постъпващо в дуоденума като го неутрализират. Поради недостатъчната бикарбонатна секреция интрадуоденалното pH след нахранване може да остане по-ниско от pH 4, което оказва негативно влияние върху липазната активност. Друг неблагоприятен ефект на понижената секреция на бикарбонатите е възможното преципитиране на жлъчните соли, което води до намаляване на постпрандиалната дуоденална солубилизация.

Като цяло ПЕН се характеризира с неадекватна интралуменна активност на панкреасните ензими, водеща до малдигестия, основно на мастите и в по-малка степен на белтъците и въглехидратите и последващ негативен енергиен баланс и малнутриция. Нарушено е и смилането на мастно-разтворимите витамини (витамин А, Д, Е и К), витамин В 12 и някои микронутриенти като магнезий, цинк, калций и други, което води до поява на разнообразни симптоми (напри. намалена костна плътност, тетания, глосит, хейлит, периферна невропатия, сърдечно-съдови прояви и други).

Типичната клинична картина на ПЕН при ХП се наблюдава само при напреднало заболяване. Клинично проявената малабсорбция обикновено се развива в

късния стадий на ХП, средно след 10-12 г. от началото на симптоматичните прояви на заболяването при около 50% от случаите. Скоростта и степента на развитието й зависят от причините. При наследствен панкреатит този период е по-дълъг. Пациентите с автоимунен ХП по-бързо развиват ПЕН, която се установява в 75% от случаите, а при децата с муковисцидоза, тя се открива в 85% още при раждането им. Болните със захарен диабет имат повишен риск за ПЕН поради атрофия на екзокринната панкреасна тъкан.

Нелекуваната ПЕН представлява животозастрашаващо състояние, което води до сериозни дефицити и вторични здравословни проблеми. Това прави заместителната терапия с панкреасни ензими задължителна част от лечението на тези пациенти.

2.2. ДИАГНОЗА НА ПЕН

Диагнозата на ПЕН е съчетание на клинични белези и данните от проведените изобразителни, лабораторни или други изследвания. Често може да остане неразпозната поради наличие на прояви и симптоми, сходни с тези при други заболявания на ГИТ, протичащи с нарушения в смилането.

2.2.1. Клинични белези

Няма специфичен симптом, който да доказва или отхвърля ПЕН. Оплакванията на пациента в повечето случаи са неспецифични. Те включват коремния дискомфорт, болка, подуване на корема/флатуленция (метеоризъм), промяна в честотата и вида на изхожданията, включително водниста диария, отпадналост, загуба на апетит и избягване на определени храни.

Най-важният типичен симптом на тежка ПЕН е стеаторея, която се характеризира с кашави, мазни, лъскави, светли, шуплести, обемни изпражнения с гнилостна миризма. Наличието й директно доказва ПЕН. Проявява се в крайните и тежки стадии на ХП и при отпадане на около 90 % от функционалната тъкан на жлезата.

При малдигестия и малабсорбция се наблюдава загуба на телесна и мускулна маса, остеопения (остеометрия), клинични белези за дефицит на мастноразтворими витамини (А, Е, К, Д, калций) и вит. В12. Остеопатията/остеопорозата е честа. При децата малабсорбията води още и до изоставане в растежа и развитието. Наличието на тези симптоми при доказан ХП или друго заболяване / операция на панкреаса е достатъчно за поставяне на диагнозата ПЕН.

2.2.2. Лабораторни изследвания

Стандартните хематологични и биохимични изследвания като ПКК, серумно желязо, ЖСК, феритин, ниво на витамин Д и В12, фолиева киселина, протромбиново време (INR), електролити (калий, натрий, хлориди, магнезий, калций), общ белтък и албумин, липиди, серумна амилаза/липаза и други нямат директна самостоятелна диагностична стойност. Те са необходими за откриване, характеризиране и корекция на различните дефицити. Препоръчва се изследване на преалбумина, серумните нива на имуноглобулините А, Г и М, антиендомизиумните антитела (ЕМА) и антителата срещу тъканната трансглутаминаза (anti-tTG) за изключване на имунни дефицити и глутенова ентеропатия.

2.2.3. Изобразителни изследвания

Изразени промени от изобразителните изследвания като абдоминална ехография, КТ, МРТ, МР-холангио-панкреатография или ЕРХП, както и ендоскопска ехография съответстват на ПЕН. Наличието на тежки структурни промени в панкреаса като разширен панкреасен канал и/или калцификати потвърждава диагнозата ПЕН.

На практика ПЕН е по-честа отколкото се предполага и диагностицира.

Доказателство за съществуването на ПЕН (скрита ПЕН) е подобрението от приложение на панкреасни ензими.

2.2.4. Функционални тестове за оценка на ПЕН

При клинично съмнение може да се проведе панкреасен функционален тест тъй като леката до умерена ПЕН е също клинично значима. Сектетин-панкреозиминовият тест и много други тестове вече не се прилагат в клиничната практика. В повечето лечебни заведения не са налични или осъществими. От друга страна се понасят лошо от пациентите и са несигурни (не са валидирани).

Днес се препоръчва използването на неинвазивните тестове. Седемдесет и два часовата фекална проба с изчисляване на коефициента на абсорбция на мастите (coefficient of fat absorption -CFA), който се приемаше за златен стандарт за диагнозата на стеаторея е трудоемка и свързано с редица преданалитични грешки изследване. Малко приложение намира и определянето на химотрипсин във фекалиите.

Най-използваният тест е определянето на фекалната алфа-1 еластаза (еластаза 1). Той е полезен при проследяване на селекционирани случаи за доказване на прогресивно нарушение на панкреасната функция. Не изисква събиране на изпражнения и специална диета. С голяма вероятност изключва ПЕН и има добра чувствителност (надежден) само при пациенти с умерено тежка и тежка ПЕН (стойности под 200 m cg/g изпражнения). При диария тестът може да бъде фалшиво позитивен.

13-С дихателният тест със смесено-верижни триглицериди (mixed-chain triglycerides-MCT) е алтернатива, която в бъдеще може да намери по-голямо приложение. Този тест е добър за оценка на ефективността на заместителната терапия с панкреасни ензими при резистентни на лечение случаи, но все още не е достъпен за широката клинична практика.

2.3. ЛЕЧЕНИЕ НА ПЕН

Лекарствена терапия на ПЕН има за цел да подобри болката, функционалните и хранителни дефицити. Тя се провежда на фона на общи мерки/промяна в начина на живот.

2.3.1. Общи мерки

Важен въпрос е необходима ли е диета? Честото хранене се понася по-добре. Намаляване на приема на мазнините се предприема при тежка стеаторея без отговор на заместително лечение. Теоретично сложните (комплексни) въглехидрати и фибри са полезни да отдалечат появата на ЗД, но фибрите при ХП се ограничават. Възможно е да абсорбират и повлияят действието на ензимите.

Препоръчва се спиране на приема на алкохол. Очаква се намаляване на болката, забавяне влошаването на панкреасната функция (ПЕН не прогресира) и по-добър контрол от заместителна терапия с панкреасни ензими. Спорен остава въпроса относно прекратяването на тютюнопушенето, но въпреки това се препоръчва. Умерено намалява болката, особено по време на изостряне и усложненията. Понякога е трудно да се разграничат ефектите на тютюнопушенето от тези на алкохола (често едновременни навици).

2.3.2. Фармакологично лечение

Заместителната терапия с панкреасни ензими има за цел да коригира липазния дефицит и свързаните с това хранителни дефицити, да подпомогне смилането и абсорбцията на мастите, витамините, микроелементите и другите хранителни вещества; да повлияе симптомите, свързани с ПЕН и подобри хранителния статус на пациента.

Успоредно с панкреасната ензимна заместителна терапия (ПЕЗТ) трябва да се коригира допълнително и дефицита на витамини, особено

мастноразтворимите и микроелементите. Препоръчително е парентерално заместване при тежка ПЕН или клинични белези на малабсорбция, както и при доказани намалени серумни нива. Витамин Д се назначава веднага при диагностициране на ПЕН/ поява на стеаторея. При тежка ПЕН е необходимо ентерално хранене с дълги- и средноверижни триглицериди. Продължителният перорален прием на антиоксиданти като селен, ß-каротин, витамин С, витамин Е (ά-tocopherol) подобрява болковия синдром и може да предпази от рецидив на болката.

Панкреасна ензимна заместителна терапия

ПЕЗТ е показана при всички форми на ПЕН независимо от етиологията. Панкреасните ензими не се препоръчват за корекция на болката при ХП без ПЕН, но може да се отчете благоприятен ефект при скрита (недиагностицирана лека или умерена) ПЕН. Въпреки възможната преходна ПЕН при остър панкреатит, ПЕЗТ не е показана в острата фаза. Тъй като острият панкреатит може да бъде първа изява на предшестващ, недиагностициран ХП, то тези пациенти трябва да се преоценят за ПЕН отново след 6-18 месеца. ПЕЗТ се препоръчва и при автоимунен панкреатит поради това че пациентите развиват атрофия на панкреаса. На лечение подлежат и болните със захарен диабет тип 1 и 2. Благоприятен ефект може да се наблюдава при пациенти със СПИН и хронична диария.

Индикациите за назначаване на панкреасни ензими при ХП и други заболявания/операции, свързани с ЕПН са:

- Стеаторея или клинични белези за малдигестия (загуба на тегло, мускулна маса, остеопения и други)
- Доказани тежки структурни промени на панкреаса като разширен панкреасен канал и/или калцификати
- Резекция на панкреаса
- Данни за ПЕН от фекалната еластаза 1 или 13-С дихателният тест със смесено- верижни триглицериди.

На практика най-честите показания за заместителна терапия са прогресивната редукция на теглото и наличието на стеаторея. Ензимната терапия може да бъде започната и при макроскопски нормални на вид изпражнения, при наличие на симптоми – флатуленция, диария, както и при ХП с голяма давност. Количествено измерване на мастите във фекалиите не е необходимо преди назначаване на панкреасни ензими.

Всички регистрирани препарати за провеждане на заместителна ензимна терапия са разработени на базата на екстракт от свински панкреас и представляват смес от протеаза, амилаза и липаза, наречен панкреатин или панкреализин.

С оглед на физиологичния процес на храносмилане е необходимо ензимните препарати да осигурят доставянето на храносмилателните ензими в дуоденума в оптимално съотношение и в точното време заедно с химуса. Поради това те трябва да отговарят на определени изисквания: висока липазна активност при оптимално отношение с другите ензими, защита на ензимите от неблагоприятното въздействие на киселото стомашно съдържимо, минимални размери на частиците (под 1.7 мм) за да се размесат с храната в стомаха и да преминат едновременно с нея през пилора, бързо освобождаване на ензимите в дуоденума и тънкото черво при pH 5.5-6, осигуряване на голяма специфична активна повърхност за действие на ензимите. Данните от клиничните проучвания показват, че в най-висока степен тези изисквания се покриват от препаратите разработени като ентеросолвентни минимикросфери или микротаблетки с киселинно-устойчиво покритие. Това ги прави предпочитани за провеждане на заместителна терапия, особено при пациентите след хирургия.

Резултатите от 13С МСТ дихателния тест показват, че използването на първоначална доза 20000–40000 Е липаза по време на основно хранене и 10,000–20,000 Е липаза при допълнително хранене може да не е достатъчна. Следователно

могат да се обсъждат и по-високи дози за първоначална заместителна терапия - 40000-80000 Е липаза на хранене. Максималната препоръчителна доза е 10000 Е липаза/kg дневно поради риск от фиброза на колона. Днес най-често препоръчителната първоначална доза е 25000−40000 Е липаза на хранене, а приема - по време или непосредствено след хранене. Дозите при оперираните болни не се различават от тези при пациентите без операция.

Има доказателства, че ефективното лечение с адекватни дози на панкреасните ензими при ХП с ПЕН подобрява абсорбцията на мастите и мастноразтворимите витамини. Облекчава или коригира симптомите на ПЕН. Значителен брой клинични изследвания показват, че повечето пациенти повишават телесно си тегло в рамките на 1 година от започването на заместителната терапия. Подобряват се биохимичните показатели, корегират се протеините и микронутриентите. Нормализират се преалбумина и феритина (маркери за малнутриция) както при болните със стеаторея, така и при тези без стеаторея. Оптимизира се метаболизма при панкреатогенния или придружаващ ЗД. Освен клиничното подобрение, ПЕЗТ подобрява и качеството на живота. Намалява свързаните с малнутрицията усложнения и смъртност. Не повлиява честота и тежестта на болковите епизоди, но при част от болните (скрита ПЕН) лечението е успешно.

При провеждането й не е необходимо ограничаването на мазнините с храната.

Оценката на ефекта от първоначалното лечение се извърша на базата на корекция на симптомите (дискомфорт/болка в корема), брой, консистенция и вид на изпражненията, телесно тегло/ИТМ и други белези на малнутриция/малабсорбция (напр. албумин, холестерол). Клиничното подобрение на пациента е достатъчен критерий за оценка на терапевтичния отговор и/или сътрудничеството на пациента (придържане към терапията).

При липса на достатъчен отговор от проведената терапия, дозата може да се удвои или утрои или да се добави инхибитор на протонната помпа (ИПП), (фиг. 8). Както бе посочено, тежко нарушената панкреасна бикарбонатна секреция при ХП води до недостатъчно неутрализиране на киселината от химуса в дуоденума, съответно нарушава ензимното действие особено при приложение на високи дози панкреасни ензими. ИПП не се назначават при адекватен отговор на ПЕЗТ.

Трябва да се изключат и други причини за малдигестия и малабсорбция, включително глутенова ентеропатия, бактериален свръхрастеж, чернодробна цироза. За потвърждаване на рефрактерна ПЕН/стеаторея се препоръчва 13C- МСТ дихателния тест, ако извършването му е възможно (налично).

Фигура 8. Препоръчителен терапевтичен подход (алгоритъм) при намалена екзокринна панкреасна активност

Стъпка 1: Клинични симптоми, морфологични, лабораторни или функционални промени, потвърждаващи ПЕН

Стъпка 2: ПЕЗТ с ентеросолвентни минимикросфери или микротаблетки с киселинно- устойчиво покритие в доза 25000−40000 Е липаза на хранене

 ефект (адекватен отговор) – корекция/нормализиране на симптомите и параметрите, отразяващи хранителния статус

 Липса на ефект (недостатъчен отговор) – оценка на сътрудничеството

Стъпка 3: 80000 Е липаза на хранене (2- или 3-кратно увеличаване на първоначалната доза)

 ефект (адекватен отговор)

 Липса на ефект (недостатъчен отговор) – оценка на сътрудничеството

Стъпка 4: Добавяне на ИПП или Н2-блокер

 ефект (адекватен отговор)

 Липса на ефект (недостатъчен отговор) – оценка на сътрудничеството

Стъпка 5: Изключване на друга причина за малдигестия/малабсорбция –

 Уточняване на причината – специфична терапия

 Липсват данни за друго заболяване / състояние

Стъпка 6: Заместване на мазнините в храненето със средноверижни триглицериди (ентерални храни)

VII. ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ

1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Под термина **Хроничен хепатит** се разбира хронично възпаление на черния дроб с продължителност над 6 месеца и включва хистологични данни за хроничен хепатит или чернодробна цироза в стадий на компенсация.

Различават се:

- Вирусни хепатити
- Автоимунен хепатит
- Първична билиарна цироза или първичен билиарен холангит
- Първичен склерозиращ холангит
- Токсични /стеатозни – Лекарствено индуциран, алкохолен, неалкохолен и други
- Болест на Wilson
- Хемохроматоза
- Алфа-1-антитрипсинов дефицит
- Идиопатични

Медикосоциалното значение на хроничните хепатити и чернодробната цироза е голямо и признато по целия свят. През последните години неалкохолната стеатозна болест достига честота от 10% до 30% от население в Европа.

По данни на НЦОЗА броят на хоспитализираните случаи с болести на черния дроб/фиброза и цироза на черния дроб е 14204/9229 за 2012 г. и 16159/9828 случая за 2013 г., съответно 228.5/150.6 и 262.8/161.5 случая на възраст 18 и повече години/100000 население. Хоспитализираните пациенти на възраст до 65 г. са 208.0 и 133.3/100000 население за 2012 г., и 238.1 и 145.1/100000 население за 2013 г., съответно 298.3 и 210.0/100000 население за 2012 г., и 345.0 и 215.8/100000 население за 2013 г. при възраст над 65 г. През 2000 г.и 2014 г. 20.2 и 26.4 случая/100000 население са умрели от болести на черния дроб.

2. ДИАГНОЗА

- Анамнеза и физикално изследване
- Абдоминална ехография с Доплерово изследване
- Биохимични лабораторни изследвания, отразяващи функцията на черния дроб: АСАТ/АЛАТ; АФ, ГГТ; протеинограма, общ белтък/албумин; протромбиново време; билирубин – общ и конюгиран; хематологични показатели
- Лабораторни изследвания за етиологично уточняване
- Перкутанна чернодробна биопсия с последващо хистологично изследване

При чернодробна цироза е необходимо да се оцени степента на чернодробното заболяване по Child-Pugh класификацията (табл. 5) и MELD***** скора; да се диагностицира порталната хипертония (табл. 6) и усложненията на чернодробната цироза.

Таблица 5. Класификация на пациентите с чернодробна цироза по Child-Pugh.

Child-Pugh класификация	**A**	**B**	**C**
Билирубин □mol/l (mg/dl)	Под 34 (2.0)	35-51 (2.0-3.0)	Над 51(3,0)
Албумин g/l (g/dl)	Над 35(3,5)	35-28(3,5-2,8)	Под 28(2,8)

Протромбинов индекс или Протромбиново	Над 70% от 1 –4 sec	70-40% 4-6 sec	Под 40 % над 6 sec
време или INR	под 1.6	1.6 – 2.0	над 2.0
Асцит	Липсва	Лесно се контролира	Трудно се поддава на контрол
Енцефалопатия	Липсва	дискретна	Изразена
Брой точки	1	2	3

Клас А – общ сбор – 5-6 точки; Клас В – общ сбор – 7-9 точки; Клас С – общ сбор – 10-15 точки

***MELD =** [0.957 $\log_e$ (creatinine mg/dl) + 0.378 $\log_e$ (billirubin mg/dl) + 1.120 $\log_e$ (INR) + 0.643] x10

Таблица 6. Диагноза на порталната хипертония.

Анамнестични данни	Анамнеза за чернодробно заболяване, алкохол, кървене от варици на хранопровода
Физикално изследване	Съдови звезди, палмарен еритем, дилатирани вени на коремната стена, спленомегалия, твърд черен дроб (увеличен или не)
Лабораторни белези	Повишен билирубин, повишени АСАТ, АЛАТ, ГГТП и АФ, хипоалбуминемия, хипрегамаглобулинемия, макроцитна анемия, тромбоцитопения, левкопения, удължено протромбиново време, маркери за хронична В или С вирусна инфекция
Ехография	Непосредствено визуализиране на порто-системна колатерали. Дилатация на вена порте и разклоненията й, промени в кръвотока на порталната вена и чернодробната артерия, обратен кръвоток (хепатофугален), тромбоза на вена порте, диспропорционално преструктуриране на паренхима (дяловете) на черния дроб, спленомегалия, асцит, първичен рак на черния дроб
Ендоскопия	Езофагеални варици от първа до четвърта степен, стомашни варици, ректални варици, портална хипертензивна гастропатия, ентеропатия, доказани ендоскопски.
Други методи	Копютърна томография на коремните органи, рентгенография на Хранопровода

3. ЛЕЧЕНИЕ

Лечението е етиологично, патогенетично, хепатопротективно и включва лечение на усложненията.

VIII. ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ

1. ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В

1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАСИФИКАЦИЯ

По данни на СЗО около 400 млн. души са хронично инфектирани с HBV. Честотата на HBV инфекцията у нас е около 3% - 5 %, като преобладават HBeAg негативните пациенти и генотип D. Острата инфекция с HBV хронифицира в 10% от случаите. Естественият ход на инфекцията с HBV отразява нивото на HBV репликацията и имунния отговор.

Според класификацията на EASL от 2017г хроничната HBV инфекция се разделя на 5 фази в зависимост от нивото на HBsAg, от наличието или липсата на HBeAg, ниво на HBV DNA, стойностите на ALT и от наличието или липсата на чернодробно възпаление. HBeAg позитивните пациенти имат 2 фази на клиничен ход. Първата фаза е свързана с перинатално инфектиране, висок HBsAg, висока HBV DNA, нормална ALT, минимално чернодробно увреждане. В миналото се означаваше като „*имунотолерантна фаза“*, а днес като „*хронична HBeAg позитивна инфекция“*. Втората клинична фаза на HBeAg позитивните пациенти се характеризира с високо ниво на HBsAg и HBV DNA, повишена ALT и средно до тежко чернодробно увреждане. В миналото се означаваше като „*имунореактивна фаза“,* а днес като „ *хроничен HBeAg- позитивен хепатит“.* HBeAg- негативните пациенти също имат 2 клинични фази. Едната фаза, наричана в миналото „*неактивно носителство“,* а днес „*хронична HBeAg негативна инфекция*“, се характеризира с нисък HBsAg, неопределяема или ниска HBV DNA <200 0 IU/ml и нормална ALT. Чернодробното увреждане и прогресията до цироза и ХЦК са минимални в тази фаза. Тя обаче може да прогресира до типичен „*HBeAg негативен хроничен хепатит*“. HBeAg негативният хроничен хепатит е най-честата форма на хроничния В хепатит. Характеризира се със средно висок HBsAg, умерена до висока HBV DNA >2000 IU/ml и постоянно повишена ALT. Хистологично се установява некровъзпаление и фиброза. Показва ниска тенденция към спонтанна ремисия. Хроничната HBV инфекция води до развитие на чернодробна цироза (ЧЦ) и хепатоцелуларен карцином (ХЦК). Петата фаза на хроничната HBV инфркция е HBsAg негативната фаза, характеризираща се с негативен серумен HBsAg и положителни антитела към HBcAg (anti-HBc), с или без доловими антитела към HBsAg (anti-HBs). Тази фаза е известна и под името „*окултна HBV инфекция*”.

1.2. ДИАГНОЗА

Хроничната инфекция с HBV се доказва чрез установяване на HBsAg и anti HBcore в продължение на 6 месеца. Диагностичното изясняване на пациентите изисква:

1.2.1. Лабораторни изследвания:

ПКК, коагулация, АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТП, общ белтък, албумин, билирубин, креатинин, APRI, FIB-4.

1.2.2. Молекулярно-биологични маркери:

качествен и количествен HBsAg, HBeAg , anti- HBeAg, количествена HBV DNA, anti-HDV total. Рядко се налага изследване на генотипа на HBV. При проследяване на пациентите и на ефекта от лечението се изследват HBV DNA и количествен HBsAg.

1.2.3. Ехографско и Доплерово изследване на черния дроб,

Фиброскан или еластография

1.2.4. Чернодробна биопсия

Чернодробна биопсия не се изисква и се извършва само при неясни клинични случаи, при които се допуска допълнителна етиология на чернодробното увреждане.

1.2.5. Уточняване на придружаващите заболявания и състояния

Уточняване на придружаващите заболявания и състояния, имащи отношение към избора на лечение, коинфекция с HDV, HCV и HIV, употреба на алкохол, активна употреба на наркотици, хронична бъбречна недостатъчност, нервно-психиатрични разстройства, заболявания на щитовидната жлеза, захарен диабет, сърдечно-съдово заболяване.

1.3. ЛЕЧЕНИЕ

Цел на лечението на хроничната HBV инфекция е да подобри преживяемостта чрез повлияване на прогресията до чернодробна цироза и нейните усложнения, ХЦК, както и предпазване от пренасяне на инфекцията. Нивото на HBV DNA корелира с риска за развитие на усложнения. От друга страна максималното и продължително потискане на HBV DNA води до подобрение на биохимичната активност и възвратимост на чернодробната фиброза или даже цироза при много от пациентите. Поради това, максималното потискане на репликацията на вируса е главна цел на лечението. Сероконверсията на HBeAg е друга крайна цел на лечението като води до състояние, при което репликацията е потисната до по- ниско ниво. Загубата на HBsAg или сероконверсията в antiHBsAg се приема като „ *функционално оздравяване*“ Това обаче рядко се постига със съществуващото съвременно лечение. Практически пълното изчистване на HBV от черния дроб е неосъществимо поради факта, че частици от вируса остават кодирани в хепатоцитите.

Индикациите за лечение са еднакви при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти. Те се определят въз основа на нивото на HBV DNA, ALT и тежестта на чернодробното увреждане. Лекуват се всички пациенти, при които HBV DNA е повишена > 2000 IU /ml, повишена ALT и/или фиброза F≥2, установена чрез неинвазивни методи за изследване Лечение се провежда при пациенти с HBV DNA >
2000 IU/m l и повишена ALT, независимо от степента на фиброзата. Лекуват се и HBeAg позитивните пациенти с висока HBV DNA и нормална ALT, независимо от степента на чернодробното увреждане ако са над 30 г. На лечение подлежат и пациентите с компенсирана и декомпенсирана чернодробна цироза без определяема HBV DNA.

Лекарствени продукти за лечение на хроничната HBV инфекция

Използват се два вида лекарствени продукти:

1. Имуномодулаторът Interferon (IFN):

• Стандартен Interferon алфа 2a – Sol. f or injection prefilled 3 MIU- 3 пъти седмично по 1 флакон подкожно за 48 седмици

• Пегилиран Interferon алфа 2a (PEG- IFN α2a)- Sol. for injection prefilled syringe, 180 μg- 1 път седмично по 1 флакон подкожно за 48 седмици

2. Нуклеозидни/нуклеотидни аналози (NA), които са инхибитори на обратната транскриптаза на HBV вирусната полимераза:
   • Lamivudine (LAM), film-coated tablets 100 mg, по 1табл дневно
   • Telbivudine (TBV), film-coated tablets 600 mg, по 1табл дневно
   • Entecavir (ETV), film-coated tablets 0.5 mg, по 1табл дневно (2 табл в случаите на установена LAM- резистентна мутация)
   • Adefovir dipivoxil (ADV) , film-coated tablets 10mg, по 1табл дневно
   • Tenofovir в неговите 2 молекулни форми - Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), film-coated tablets 245 mg, по 1 табл дневно и Tenofovir alafenamide fumarate (TAF), film- coated tablets 25 mg, по 1 табл дневно

1.3.3. Лечение с Interferon

Интерферонът като първоначално лечение е показан при HBeAg позитивни и HBeAg негативни пациенти с лека или средно тежка форма на хроничен хепатит B (XX-B). На лечението с IFN по- добре отговарят пациентите с генотип A и B в сравнение с генотип C и D. Стандартното лечение с IFN е 48 седмици.

Преценка за включване на лечение и предсказване на отговора:

При HBeAg позитивните пациенти по- добре отговарят на лечението тези с по- нисък вирусен товар, висока ALT и тези с хистологична активност. От HBeAg негативните пациенти по- добре отговарят на лечението тези с по- ниска HBV DNA, висока ALT, млада възраст и женски пол. Нивото на HBsAg е важен фактор, който предсказва отговора на лечение. Намаляването на HBsAg < 1500 IU/ml на 3-ия месец от лечението предсказва добър отговор. При HBeAg позитивни пациенти ниво на HBsAg > 20 000 IU/m l предсказва липса на отговор и лечението трябва да бъде спряно. При HBeAg негативните пациенти липсата на намаление на HBsAg и липсата на намаление на HBV DNA с повече от $2\log_{10}$ на 12-тата седмица показва липса на отговор и изисква спиране на лечението, особено при генотип D, каквито са повечето пациенти в нашата страна.

Вирусологичният отговор на IFN се определя като ефективен при HBV DNA < 2000 IU/ml. Виремията се проследява на 3-ти, 6-ти месец и в края на лечението. Серологичният отговор при HBeAg позитивни пациенти е положителен при загуба на HBeAg и/или сероконверсия в anti HBeAg. Серологичните отговори за HBsAg са загуба на HBsAg и HBsAg сероконверсия- поява на anti HBsAg.

Биохимичният отговор при лечение с PEG IFN се определя като нормализиране на ALT, която се проследява на 3 месеца поне 1 година след лечението.

Хистологичният отговор представлява намаляване на некроинфламаторната активност и фиброзата в сравнение с първоначалната хистологична находка.

Мониториране на пациентите, лекувани с IFN

Всички пациенти, лекувани с IFN трябва да се проследяват периодично чрез определяне на кръвната картина, ALT, TSH, HBV DNA и количествено определяне на HBsAg. При HBeAg позитивните пациенти периодично се определят HBeAg и an ti HBeAg.

След лечението с IFN пациентите с положителен отговор се проследяват продължително поради риска за релапс. Неотговорилите на лечение се проследяват също поради възможността за късна сероконверсия преди вземане на решение да бъдат включени на лечение с NA.

Контраиндикации за лечение с IFN

- декомпенсирана чернодробна цироза
- тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи
- неконтролиран хипер- и хипотиреоидизъм
- системни заболявания на съединителната тъкан
- хронични активни бактериални инфекции
- неутропения (<750) и тромбоцитопения (<50 000)
- психични заболявания, епилепсия
- усложнен захарен диабет
- ХБН без диализа
- болни с трансплантирани органи

Странични ефекти при лечение с IFN

Лечението с IFN е свързано с редица странични ефекти, въпреки че се понася от пациентите по- добре поради младата им възраст и липсата на придружаващи заболявания. Най- честите странични симптоми са грипоподобен синдром в началото на лечението, болки в мускулите, главоболие, отпадналост, загуба на тегло, депресия, косопад и локални реакции на мястото на инжектиране. Лечението с IFN може да предизвика леко потискане на костния мозък, но левко- и тромбоцитопенията се повлияват добре от намаляване на дозата като рядко възникват инфекции или кръвоизливи. При част от пациентите може да настъпи пристъпно изостряне с повишение на аминотрансферазите и билирубина, които в много редки случаи водят до тежка чернодробна недостатъчност.

1.3.1. Лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози (NA)

NA инхибират репликацията на HBV чрез конкуриране на деоксиаденозин трифосфата, като предизвикват блокиране на удължаването на DNA веригата .Представляват 2 различни субкласа. Продължителността на лечението с NA не е определена. Липсата на HBV DNA в серума се установява 6- 12 месеца след започване на лечението. Продължителното подтискане на HBV DNA води до спиране на прогресията на възпалителния процес и фиброобразуването, спиране на прогресията до цироза, даже и до възвратимост на хистологичната находка в черния дроб.

Продължителното лечение с NA е най-утвърдения метод за лечение на хроничната HBV инфекция в момента, независимо от тежестта на чернодробното увреждане. Напоследък се приема, че лекарствени продукти на избор са NA с висока бариера на резистентност (ETV, TDF и TAF) като монотерапия, въпреки че в нашата страна прилагаме лечение и с LAM и TBV. На лечение с NA подлежат всички пациенти с Хронична HBV инфекция, при които се установява HBV ДНК над 2000IU/ml, както и тези лекувани с Interferon и неотговорили на лечение. Последната група, неотговорили на Interferon, трябва да бъде проследена поне 2 години след спиране на лечението на 6-месечни интервали с определяна на HBV ДНК и количествен титър на HBsAg.

Отговор на лечението с NA

Вирусологичният отговор с NA означава липса на HBV DNA, определена с чувствителна PCR методика. Липсата на намаление на HBV DNA с $1\log_{10}$ на 3-ия месец от началото на лечението означава липса на отговор на лечение, което практически е много рядко. Установяването на HBV DNA 12 месеца от началото на лечението се означава като *„частичен отговор„* Като *вирусологичен пробив* (breakthrough) се означава повишението на нивото на HBV DNA с повече от $1\log_{10}$ от нивото на стартовата виремия. Вирусологичните промени обикновено предшестват повишението на ALT. Резистентността към NA се дължи на селектиране на мутирал HBV вирус поради разместване на аминокиселини във веригата му, което води до намалена чувствителност към NA.

Мониториране на пациентите по време на лечението

Всички пациенти, които се лекуват с NA се контролират с изследване на пълна кръвна картина, ALT, креатинин, креатининов клирънс, ниво на фосфатите, серумна HBV DNA на 3 месеца При пациентите на лечение с TDF нивото на HBV DNA се изследва на 6 месеца. При неопределяема HBV DNA, HBsAg количествено се изследва на 12 месеца.

Бъбречният риск трябва да се изследва при всички пациенти преди включване на лечение, на всеки 3 месеца през първата година на лечението, а след това на 6 месеца. Висок бъбречен риск има при декомпенсирана чернодробна цироза, креатининов клирънс eGFR <60 ml/min, артериална хипертония, протеинурия, диабет, активен гломерулонефрит, прием на нефротоксични

лекарствени продукти, органна трансплантация. При пациентите с бъбречно увреждане, които започват лечение с eGFR< 50ml/min се препоръчва включване на TAF или включване на редуцирана доза на ETV и TDF. Дозата на TAF от 25mg остава докато eGFR>15ml/min.

ETV и TDF намаляват леко бъбречната функция като този нефротоксичен потенциал е по- изразен при лечение с TDF. Поради това мониторирането на бъбречната функция при пациентите на това лечение трябва да е постоянно. При фосфатемия < 2m g/dl трябва да се изследва и костната плътност.

При лечение с TBV пациентите се наблюдават внимателно за наличието на мускулни симптоми. При тяхното обективизиране (изследване на креатинкиназа, ЕМГ) се налага превключване на друг NA.

При лечение с LAM, TBV и ETV и установяване на вирусологичен и биохимичен пробив пациентите се превключват на TDF или TAF.

1.4. Специални групи пациенти:

Коинфекция с HIV

Лечението на коинфекцията HBV/HIV се провежда с базирани на TDF или TAF –ART режими, независимо от броя на CD4 клетките поради високия риск за прогресиране на HBV инфекцията. Лечението трябва да е продължително поради високия риск от бързо реактивиране на HBV инфекцията след спиране на лечението. Всички пациенти с хронична HBV инфекция трябва да се скринират за HIV преди започване на лечение.

Коинфекция с HDV

Основното лечение на коинфекцията HBV/HDV е лечението с IFN алфа. Поради недобрия отговор при лечение за 48 седмици, тази коинфекция може да се лекува и удължено за 96 месеца. Не е ясно дали лечението с IFN при липса на добър вирусологичен отговор води до намаляване на прогресирането на чернодробното увреждане и риска за развитие на чернодробна цироза.

Лечението с NA не повлиява съществено нивото на HDV RNA. Препоръчва се да се провежда при пациенти с напреднало чернодробно увреждане и HBV DNA> 2000 IU/ml, за да се блокира резидуалната репликация на HBV. Поради това лечението с NA трябва да се провежда при всички пациенти с чернодробна цироза и определяема HBV DNA.

Коинфекция с HCV

При пациентите с хронична HBV инфекция коинфекцията с HCV ускорява прогресията на чернодробното увреждане и риска за развитие на ХЦК. Отговорът на лечението на HCV инфекция при коинфекция с HBV е същия както на моноинфекция с HCV. При тези пациенти съществува риск за реактивиране на HBV инфекция по време и след лечението на HCV. Поради това преди започване на лечение на HCV инфекцията всички пациенти трябва да бъдат изследвани внимателно за серологичния им HBV- статус.

При установяване на положителен anti HBcAg- статус и липса на anti HBsAg в титър > 1:10, както и положителните за HBsAg, се изследва HBV DNA. При положителна HBV DNA се започва лечение с NA преди започването на лечението на HCV инфекцията с ДДАС. Не е изяснено точно колко трябва да продължи лечението с NA и мониторирането на HBV инфекцията след приключване на лечението на HCV инфекция с ДДАС.

HBV инфекция при деца

При децата HBV инфекцията много често протича безсимптомно, но съществува риск от прогресиране и усложнения. Лечението на HBV инфекцията при деца е възможно с PEG IFN, ETV, TDF и TAF.

При подрастващи(12-18г) деца в нашата страна от 2018г е позволено провеждането на лечение с препарата TDF. Лечението се провежда при HBeAg позитивните и HBeAg негативните пациенти според изискванията за възрастни. Изисква се много добро мониториране на бъбречната функция и костната плътност.

HBV инфекция при бременни

Всички бременни трябва да се изследват за HBsAg и antiHCV през първото тримесечие на бременността. Добре е всички бременни, които са на лечение с NA да превключат на лечение с TDF. При бременни с HBV DNA > 200 000 IU/ml или HBsAg > 4log $_{10}$IU/ml, установена по време на бременност, трябва да започне профилактика с TDF от 24-та-28-ма гестационна седмици, което да продължи минимум 12 седмици след раждането. У нас при установяване на HBV инфекция по време на бременността, от практическа гледна точка, често лечението започва и с LAM.

За предпазване на перинаталната трансмисия, която се появява основно по време на раждането и е причина за хроничната HBV инфекция при новороденото, се препоръчва прилагането на комбинация от HBIG (Hepatect CP) и ваксиниране в първите 12 часа след раждане. Това се препоръчва особено при HBeAg позитивните майки. Провеждането на лечение с NA по време на бременността увеличава ефективността от приложението на HBIG и ваксинирането.

Кърменето е разрешено, както при нелекуваните HBsAg позитивни така и при тези, които са на лечение с TDF.

HBV инфекция при пациенти на имуносупресивна и химиотерапия

Рискът за реактивиране на HBV инфекцията е висок при всички пациенти на химио- или имуносупресивно лечение, които са HBsAg позитивни или HBsAg негативни и anti HBcAg позитивни. Висок риск съществува и при пациентите, получаващи новите биологични лекарствени продукти, както и тези получаващи само Rituximab или в комбинация с кортикостероиди. Поради това, всички пациенти на които предстои започването на имуносупресивна терапия, подлежат на скриниране за HBV инфекция. При установяване на настояща и прекарана в миналото инфекция с позитивни за anti HBcAg, с и без anti HBsAg се започва профилактика с NA. Ако пациентите са положителни за HBsAg, те подлежат на изясняване за чернодробното им заболяване и вземането на решение за провеждане на профилактично или продължително лечение след спиране на имуносупресивното лечение. Профилактиката трябва да продължи поне 12-18 месеца след спиране на имуносупресивното лечение и се спира само ако основното заболяване е в ремисия. Биохимичните показатели и HBV DNA се проследяват на 3-6 месеца по време на профилактичното лечение и поне 12 месеца след спиране на NA, понеже реактивирането на HBV инфекцията е най- често след спиране на NA.

HBV инфекция при пациенти на диализа и с бъбречна трансплантация

Всички пациенти на диализа и след бъбречна трансплантация подлежат на скриниране за HBV инфекция. Негативните за HBV пациенти трябва да се ваксинират трикратно, въпреки по- ниския ефект от ваксинирането при тях. Всички HBsAg- позитивни от тези 2 групи трябва да се лекуват с ETV, TDF и TAF.

При пациентите на *хемодиализа* дозата на ETV и TDF се редуцира според стойностите на eGFR, особено при тези с eGFR,< 50ml/min. Дозата на TAF не изисква промяна ако eGFR,> 15ml/min. При някои пациенти на диализа може да се използва и PEG. Мониторирането при пациентите на хемодиализа трябва да става с измерване на HBV DNA понеже диализата намалява стойностите на ALT и тя не е адекватен биохимичен маркер.

Трансплантираните пациенти, които са HBsAg негативни и anti HBcAg позитивни трябва да се мониторират много внимателно след трансплантация за

HBsAg. HBsAg- позитивните пациенти трябва да получават профилактично или стандартно лечение с NA. ETV и TAF са предпочитани при лечение на наивни пациенти. Лечението на инфекцията трябва да е продължително като води до подобряване на чернодробното увреждане и подобрява преживяемостта. IFN е контраиндициран при тях поради риск за отхвърляне на трансплантанта.

Лечение на екстрахепатални промени при HBV инфекция

Екстрахепаталните промени при HBV инфекция включват васкулит, пурпура, нодозен полиартериит, артралгии, периферна невропатия и гломерулонефрит. Имунните екстрахепатални промени са криоглобулинемия, позитивни ревматоиден фактор и възпалителни маркери- С-реактивен протеин, фактори на комплемента С3 и С4. Пациентите, които са с екстрахепатални промени и са HBsAg-позитивни с активна вирусна репликация, могат да отговорят на лечение с NA. Лечението с PEG IFN може да влоши тези промени, поради което е контраиндицирано. При някои подбрани особени пациенти с екстрахепатални изяви към лечението с NA може да се приложат плазмафереза, кортикостероиди или някои имуносупресори.

2. ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С

2.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Днес се приема, че около 70 млн. по света са инфектирани с вируса на хепатит С (HCV). Данните за България сочат до 1,5% честота на HCV инфекция сред населението. Острата инфекция с HCV хронифицира в 80%. HCV има 8 генотипа (GT). В България над 80% от пациентите са инфектирани с генотип 1 (GT 1), който има 2 основни субгенотипа- 1a и 1b, определянето на които е важно за избора на лечение. GT1a у нас и в Европа е 10 - 15%. С GT3 са инфектирани 8 - 10% от пациентите у нас. Този генотип прогресира по-бързо и е по-труден за лечение. Генотиповете 2, 4, 5 и 6 се срещат много рядко в нашата страна.

Около 30% от болните с хроничен хепатит С развиват чернодробна цироза в продължение на 20 - 30 г. след инфектирането. Процентът нараства при алкохолна употреба, затлъстяване, захарен диабет, криоглобулинемия следствие на инфекцията. Напредването на заболяването води до чернодробна цироза и риск от развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

2.2. Скрининг - включва изследване на HCV антитела (anti-HCV).

2.3. ДИАГНОЗА

Диагнозата на хроничната HCV инфекция се поставя след доказване на anti- HCV и наличие на HCV RNA в кръвта чрез чувствителен молекулярно-биологичен метод.

Диагностичното изясняване изисква:

2.3.1. Лабораторни изследвания: ПКК, коагулация, АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТП, общ белтък, албумин, билирубин, креатинин.

2.3.2. Гено- и субгенотипизиране.

2.3.3. Ехографско и Доплерово изследване на черния дроб.

2.3.4. Неинвазивни методи за оценка на степента на чернодробното увреждане (фиброза): Ултразвукова еластография или серумни биомаркери. APRI и FIB-4 са нескъпи и надежни биомаркерни панели (СЗО, EASL, AASLD).

2.3.5. Чернодробна биопсия се извършва при съмнения за ко-морбидност (статоза, автоимунен хепатит, алкохолно увреждане на черния дроб). Чернодробна биопсия не е задължителна и не се извършва при клинични, лабораторни и ендоскопски данни за чернодробна цироза.

2.3.6. Уточняване на извънчернодробните изяви на HCV инфекцията, придружаващи заболявания и състояния, имащи отношение към лечението - декомпенсирана чернодробна цироза, ХБН, ко-инфекция с HBV и HIV, пациенти на субституираща терапия и активни наркозависими.

2.4. ЛЕЧЕНИЕ

Целта на лечението е да се ерадикира HCV инфекцията, за да се предотврати развитието на чернодробна цироза, декомпенсация на цирозата и ХЦК.

Лечението се приема за успешно при достигане на траен вирусологичен отговор (ТВО - SVR) - недоловима HCV RNA ($\leq$ 15 IU/ml) в края на 12-ата (SVR12) или 24-та (SVR24) седмица след края на лечението.

Пациентите без цироза не се проследяват след завършване на лечението, а тези с фиброза F3 и цироза се проследяват на 6 месеца чрез ехография на черния дроб поради риск за развитие на ХЦК. Пациентите с варици на хранопровода се проследяват ендоскопски и след ерадикацията на HCV.

2.4.1. Индикации за лечение

Всички пациенти с хронична HCV инфекция подлежат на лечение с директно действащи антивирусни средства (ДДАС) без забавяне.

2.4.2. ДДАС - лекарствени продукти

• Фиксирана дозова комбинация от Sofosbuvir (400 mg) и Ledipasvir (90 mg) в една таблетка, прилагана веднъж дневно (SOF + LDV)

• Фиксирана дозова комбинация от Grazoprevir 100 mg и Elbasvir 50mg в една таблетка, прилагана веднъж дневно (GZR + EBR)

• Фиксирана дозова комбинация от Sofosbuvir 400 mg и Velpatasvir 100 mg в една таблетка, прилагана веднъж дневно (SOF + VEL).

• Фиксирана дозова комбинация от Glecaprevir 100 mg и Pibrentasvir 40 mg, прилагана дозов режим 3 таблетки веднъж дневно (GLE + PIB).

• Фиксирана дозова комбинация от Sofosbuvir 400 mg, Velpatasvir 100 mg и Voxilaprevir 100 mg, прилагана веднъж дневно (SOF + VEL + VOX).

• Ribavirin ежедневно, дозиран на килограм тегло (1000 или 1200 mg при пациенти съответно < 75 kg или≥ 75 kg), (RBV). RBV се прибавя към терапевтичния режим при индикации.

Комбинацията SOF+VEL е първата регистрирана пангенотипна лекарствена комбинация у нас. Други два регистрирани пангенотипни терапевтични режима са GLE+PIB и SOF+VEL+VOX. Те са подходящи за лечение на пациенти с генотип 1 - 6, както и на неотговорилите на предишно лечение с PEG -IFN + RBV или PEG -IFN + RBV + NS 3/4A PI (протеиназен инхибитор - Boceprevir или Telaprevir).

Пангенотипният режим GLE/PIB е много подходящ за лечение на чернодробното увреждане със или без цироза за 8 седмици.

Режимът SOF+VEL+VOX е подходящ терапевтичен режим за лечение на неотговорили на ДДАС.

2.4.3. Терапевтични схеми

2.4.3.1. HCV Генотип 1:

Пациентите, инфектирани с HCV GT1, трябва да бъдат лекувани, както следва:

Табл. 7. Лечение на наивни пациенти с GT1

		LDV/SOF	SOF/VEL	GLE/PIB	EBR/GZR
GT1a	Без цироза	8 - 12 седм.	12 седм.	8 седм.	12 седм. при HCV/RNA <800000 IU/ml. или
GT1a	Цироза	12 седм.	12 седм.	8 седм.	+ RBV 16 седм. при HCV RNA >800000 IU/ml
GT1b	Без цироза	8 - 12 седм.	12 седм.	8 седм.	12 седм.
GT1b	Цироза	12 седм.	12 седм.	8 седм.	12 седм.

Лечение на пациентите с GT1, неотговорили на лечение с PEG -IFN + RBV:

Независимо от стадия на чернодробното увреждане, неотговорилите на лечение с PEG -IFN + RBV или PEG -IFN + RBV + NS 3/4A PI трябва да се лекуват 12 седмици със SOF+ VEL или LDV+ SOF. Неотговорилите на предишно лечение с PEG - IFN

+ RBV +/- SOF или SOF + RBV пациенти без цироза могат да бъдат лекувани за 8 седмици с GLE+ PIB, а тези с цироза за 12 седмици. Неотговорилите на PEG -IFN + RBV пациенти могат да бъдат лекувани и с EBR+ GZR за 12 седмици при GT1в, а при GT1a лечението е 16 седмици.

Лечението на пациентите с GT1, неотговорили на предишно лечение с ДДАС, се лекуват със SOF+VEL+VOX за 12 седмици.

2.4.3.2. HCV Генотип 2:

Пациентите, инфектирани с HCV GT2, които са много рядко у нас, независимо от тежестта на чернодробното увреждане и от това дали са наивни или неотговорили на предишно лечение, трябва да бъдат лекувани с комбинацията SOF+ VEL в продължение на 12 седмици. Пациентите с GT2 без цироза могат да се лекуват за 8 седмици с GLE+ PIB, а тези с цироза и неотговорили на предхождащо лечение с PEG -IFN + RBV +/- SOF или SOF + RBV се лекуват 12 седмици.

2.4.3.3. HCV Генотип 3:

Пациентите, инфектирани с HCV GT3, трябва да бъдат лекувани, както следва: Основната лекарствена комбинация за лечение на пациентите с GT3 е SOF+ VEL и GLE+ PIB. С комбинацията SOF+ VEL наивните пациенти без чернодробна цироза се лекуват 12 седмици. Наивните пациенти с чернодробна цироза се лекуват 12 седмици със SOF+VEL+ RBV. Тази терапевтична комбинация в момента трябва да се прилага при неотговорилите на предишно лечение пациенти с GT3 и с цироза за 12 седмици.

Лечението на GT3 при наивни пациенти без цироза може да бъде осъществявано за 8 седмици с терапевтичния режим GLE+ PIB, а при тези с цироза - също за 8 седмици. С този режим ще могат да бъдат лекувани и неотговорилите на лечение с PEG -IFN + RBV +/- SOF или SOF + RBV пациенти без цироза за 12 седмици или с цироза, но за 16 седмици.

Терапевтичната комбинация SOF+VEL+ VOX за 12 седмици е ефективна при пациенти с GT 3 без и с цироза, неотговорили на лечение с ДДАС. Това е групата на най-трудните за лечение пациенти с хронична HCV инфекция.

2.4.3.4. HCV Генотип 4:

Пациентите, инфектирани с HCV GT4, трябва да бъдат лекувани, както следва:

Наивните пациенти с GT4 без и с цироза трябва да бъдат лекувани за 12 седмици с терапевтичните режими LDV+ SOF, EBR+GZR, SOF+VEL. С терапевтичния режим GLE+ PIB се лекуват наивни пациенти без цироза за 8 седмици. Наивни пациенти с цироза се лекуват 8 седмици с терапевтичния режим GLE+ PIB.

Неотговорилите на PEG-IFN + RBV без цироза трябва да се лекуват 12 седмици с LDV+ SOF, EBR+ GZR или SOF+ VEL. Тази група може да бъде лекувана и за 8 седмици с GLE+ PIB. Пациентите с цироза, неотговорили на PEG -IFN + RBV, трябва да се лекуват 12 седмици със SOF+ VEL, EBR+ GZR или за 12 седмици с GLE+ PIB. Продължителността на лечението с EBR+ GZR се увеличава на 16 седмици, като се прибавя RBV при виремия над 800 000 IU/ml.

Неотговорилите на лечение с ДДАС пациенти с GT4 със и без цироза трябва да се лекуват за 12 седмици с очаквания терапевтичен режим SOF+ VEL+ VOX.

2.4.3.5. HCV Генотип 5 и 6:

Пациентите с GT5 и GT6 се лекуват с терапевтичните схеми, използвани при GT 4. Терапевтичната комбинация EBR+ GZR не се прилага при тях.

2.4.3.6. Лечение на пациенти с хронична HCV инфекция в стадий на декомпенсирана чернодробна цироза

Декомпенсираната цироза с GT 1 - 6 се лекува с терапевтичната комбинация SOF+ VEL + RBV за 12 седмици. Началната доза на RBV може да е 600 мг дневно и да се регулира според толерантността. При противопоказания за приложение на RBV лечението се провежда със SOF+ VEL за 24 седмици.

При неотговорилите на ДДАС-съдържащи SOF или NS5A-инхибитор терапевтични режими пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза GT 1 - 6 лечението трябва да е със SOF+ VEL+ RBV за 24 седмици.

2.4.4. Особени групи пациенти

HIV

Пациентите с HIV коинфекция се лекуват както тези с моноинфекция. При тях е важно съблюдаване на възможните клинично значими лекарствени взаимодействия. Доказано е, че SOF+LDV увеличава експозицията към Tenofovir, особено когато се използва със схема за лечение на HIV, съдържаща Tenofovir disoproxil fumarate и фармакокинетичен индуктор (Ritonavir или Cobicistat). В тези случаи се изисква често мониториране на бъбречната функция.

HBV

Пациентите с HBV коинфекция се лекуват както тези с моноинфекция. Пациентите с HCV инфекция трябва да се изследват за HBsAg и anti-HBc total. При положителен anti-HBc total нивата на серумния АЛАТ трябва да се следят месечно, за да се открие възможна реактивация по време на лечението с ДДАС. При HBV инфекция е задължително започване на нуклеозидна терапия преди включване на лечението с ДДАС. Лечението на активната HBV инфекция продължава поне 12 седмици след спиране на лечението на HCV инфекцията, като се мониторират месечно АЛАТ, ако лечението за HBV бъде спряно.

ХБН

При ХБН независимо от степента на бъбречното заболяване пациентите могат да се лекуват с терапевтичния режим GLE+ PIB за 8 седмици без цироза и за 12 седмици с цироза. Пациентите с тежко увредена бъбречна функция (eGFR < 30 ml/min) или на хемодиализа трябва да бъдат лекувани с EBR+ GZR за 12 седмици при GT1b. При GT1a лечението с EBR+ GZR е за 16 седмици при виремия над 800 000 IU/ml, като се прибавя RBV 200 mg при Нв над 100 G/l.

Лечението на HCV инфекцията преди бъбречна трансплантация подобрява постоперативните резултати.

При ХБН (eGFR < 30 ml/min) или на хемодиализа пациентите не могат да бъдат лекувани със SOF-съдържащи режими.

HCC

Пациентите с HCV-свързан ХЦК трябва да се лекуват с ДДАС, ако се лекуват с палиативни методи. След чернодробна резекция и трансплантация подлежат също на лечение.

Посттрансплантационен рецидив на HCV инфекцията

Антивирусното лечение с ДДАС е добре да бъде проведено преди чернодробната трансплантация, докато пациентите са в листа на чакащите. Този подход доведе до намаление на чакащите за трансплантация. Трансплантираните пациенти с HCV инфекция получават рецидив късо време след трансплантацията, като инфекцията протича прогредиентно.

При трансплантираните дозата на Tacrolimus трябва да се коригира до 0,5 mg веднъж седмично или 0,2 mg на всеки 3 дни, а дозата на Cyclosporin A трябва да се коригира до една пета от дневната доза, получавана преди лечението.

Лечение на HCV инфекция при наркозависими

Лечението на HCV инфекцията при пациенти на субституиращо лечение се провежда по общоприетите терапевтични схеми. Трябва обаче на индивидуална основа да се обмисли в рамките на мултидисциплинарен екип. Не се изискват

специфична корекция на дозата на Methadone и Buprenorphine при субституиращото лечение, но следва да се извършва наблюдение за признаци на опиоидна токсичност или абстиненция. Употребяващите наркотици и алкохол или други пациенти с текущи социални проблеми и/или анамнеза за психично заболяване, както и тези с употреба на наркотици по време на лечението са изложени на риск от по-лошо придържане към лечението.

2.4.5. Мониториране на ефективността на терапията

При пациенти на лечение с ДДАС трябва да се излседва HCV RNA на 3-тия или 6-ия месец след лечението.

2.4.6. Проследяване за странични ефекти и лекарствени взаимодействия

Sofosbuvir - базираните терапевтични режими трябва да се използват с внимание при пациенти с eGFR < 30 ml/min/1.73m2) и тези на хемодиализа.

Лечение с NS3/4A протеазни инхибитори (Paritaprevir или Grazoprevir) не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирана цироза (Child-Pugh B и C).

Преди стартиране на терапия с ДДАС трябва внимателно да се проучат съпътстващите заболявания и лечението им, за да се вземат предвид евентуалните лекарствени взаимодействия (hep-druginteractions.org).

Жени с детероден потенциал и/или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението, съдържащо Ribavirin, и за срок от 6 месеца след завършване на лечението.

Най-честите нежелани реакции при лечение с ДДАС са умора, главоболие, сърбеж, безсъние, гадене.

Възможни лабораторни промени при лечение с ДДАС са преходна хипербилирубинемия (по -често индиректна), транзиторно повишение на трансаминазите, а при включен RBV - анемия.

3. ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ D

3.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Вирусът на хепатит Делта (HDV) е дефектен (непълноценен) човешки РНК вирус. HDV не е в състояние да предизвиква самостоятелна инфекция без присъствието на HBV. HDV е широко разпространен, като в Европа са засегнати предимно Средиземноморските страни. В света са инфектирани 15 млн. души. Между 5-11% от инфектираните с HBV, вкл. и т.нар. носители на HBsAg са инфектирани с HDV. Заразяването става по- често като суперинфекция, отколкото като ко- инфекция. По данни на НЗОК за годишния брой болни по заболявания, включени в Наредба 38 за 2014 г, са лекувани 117 ЗЗОЛ с хроничен хепатит Д.

HDV е отговорен за остри и хронични чернодробни заболявания и се счита за най-агресивния хепатитен вирус. Острата инфекция може да причини остра чернодробна недостатъчност, докато персистиращата инфекция обикновено причинява тежка форма на хроничен хепатит, която е свързана с бърза и честа прогресия до цироза и нейните крайни усложнения, чернодробна декомпенсация и хепатоцелуларен карцином (HCC).

Уникалните характеристики на HDV, като тясното и задължително взаимодействие с HBV от една страна и способността му да се запазва при липса на помощен вирус от друга, обясняват защо е толкова трудно да бъде изчистена HDV инфекцията. Освен това, HDV РНК действа като рибозим, може да се саморазцепва за да се репликира; тя не кодира протеин с ензимна активност и заимства ензимите, необходими за репликация от заразената клетка, което е допълнително предизвикателство за идентифицирането на HDV-специфични мишени за

антивирусни средства.

3.2. ДИАГНОЗА

Критерии за поставяне на диагнозата са носителство на HBsAg, наличие на anti- HDV антитела и наличие на HDV R NA, което доказва активна инфекция. Диагнозата хроничен хепатит D се поставя при установяване на положителна HDV RNA за повече от 6 месеца.

Диференциалната диагноза се прави с инфекции с други хепатотропни вируси - HAV, HCV, други.

HDV РНК трябва да се изследва при всички анти-HDV-позитивни индивиди, като се използва стандартизиран и чувствителен PCR анализ с обратна транскрипция, за да се диагностицира активна HDV инфекция. Наличието на анти-HDV (IgG или общи) антитела идентифицира HBsAg-позитивни лица, които са били изложени на HDV; тъй като анти-HDV антителата персистират след изчистването на HDV, е необходимо изследване за серумна/плазмена HDV РНК, за да се потвърди настъпваща HDV инфекция.

При пациенти с остър хепатит, анти-HBc IgM трябва да се използва за разграничаване на лица с HBV/HDV коинфекция от HBsAg-позитивни лица, суперинфектирани с HDV.

HBVe антиген (HBeAg)/анти-HBe статус и нивата на HBV ДНК трябва да се изследват, тъй като наличието на активна HBV инфекция може да влоши изхода на хепатит D.

3.3. ЛЕЧЕНИЕ

Факторите, които трябва да се вземат предвид при идентифициране на пациенти с хроничен хепатит Д (CHD) с по-висок риск от прогресия на чернодробно заболяване, включват повишени нива на аминотрансферази и ГГТ, напреднал стадий на чернодробно заболяване, персистиране на HDV виремия, високи серумни нива на HBV ДНК и коинфекции с други вирусни инфекции. Трябва да се вземат предвид и кофактори на хронично чернодробно увреждане, като злоупотреба с алкохол, затлъстяване и диабет.

Първа линия лекарствена терапия е Peg-IFN alfa 2a 180 μg s.c. веднъж седмично в продължение на 48 седмици при HDV-HBV ко-инфектирани пациенти с компенсирана чернодробна болест. Допълнителното лечение на нежеланите лекарствени реакции от терапията, при необходимост включва следните лекарствени продукти: При неутропения под 0,7500,500 g/l може да се прилага Filgrastim 500 000 IU/ kg s.c., при анемия с хемоглобин под 100 g/l може да се прилага Erythropoietin s.c.

При неуспешно лечение на хепатит D с Peg-interferon alfa 2a и персистираща HBV- репликация, може да бъде приложено антивирусно лечение за хепатит B с нуклеозидни/нуклеотидни аналози.

Критерий за оценка на ефективността на прилаганата терапия е оценката на вирусната репликация чрез определяне на серумната концентрация на HDV RNA посредством количествен real-time PCR в края на лечението. Проследяването се извършва на 6-ти месец от спирането на лечението. След щестия месец от спирането на лечението през 6 месеца до 3 години се контролират аминотрансферазите и HDV RNA.

Доскоро стандартният IFNα и най-вече неговата пегилирана форма (pegIFNα) са единствената възможност за лечение на CHD. IFNα са молекули с широка антивирусна ефикасност срещу много вируси, включително HBV и HCV, като се смята, че синергизмът между антивирусната и имуномодулиращата активност на

IFNα играе основна роля в контрола на CHB. При CHD, ефективното IFNα лечение е свързано с намаляване както на маркерите за HBV, така и на HDV, което предполага, че комбинираното действие върху двете вирусни инфекции е от съществено значение за постигане на пълен контрол върху HDV инфекцията.

Освен това, лечението с IFNα е противопоказано при пациенти със сериозни екстрахепатални коморбидности или напреднало чернодробно заболяване и е свързано със странични ефекти, които могат значително да повлияят на качеството на живот по време на лечението или да доведат до прекратяване на лечението. Вследствие на това, употребата на IFNα при пациенти с леко чернодробно заболяване (F0–F1) трябва да бъде внимателно преценена, като се вземат предвид новите терапевтични подходи.

Всички пациенти с хроничен хепатит D и компенсирано чернодробно заболяване трябва да бъдат обмислени за лечение с **bulevirtide**

Bulevirtide (BLV) е синтетичен липопептид, състоящ се от 47 аминокиселини от preS1 домейна на големия повърхностен протеин на HBV, който блокира прикрепването на HBsAg към клетъчния рецептор NTCP. Bulevirtide блокира навлизането на HBV и HDV в хепатоцитите, като се свързва и инактивира NTCP, транспортер на жлъчни соли в черния дроб, който е важен HBV/HDV рецептор, медииращ навлизането.

Bulevirtide е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит D при HDV-РНК позитивни в плазма (или серум) възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години и тегло най-малко 10 kg с компенсирано чернодробно заболяване. Лечението трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на пациенти с инфекция с HDV. Bulevirtide се прилага веднъж дневно (на всеки 24 часа ± 4 часа) чрез подкожна инжекция като монотерапия или при едновременно приложение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог за лечение на основната инфекция с вирус на хепатит B (HBV). Препоръчителната доза Bulevirtide при възрастни пациенти е 2 mg веднъж дневно.

Не са провеждани проучвания с Bulevirtide при пациенти с бъбречно увреждане, поради което бъбречната функция трябва да се проследява внимателно. По време на лечението може да настъпи повишение на жлъчните соли. Поради бъбречната екскреция на жлъчните соли, повишението на жлъчните соли може да бъде по-голямо при пациенти с бъбречно увреждане.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас A по Child-Pugh-Turcotte).

Липсват данни при пациенти на възраст > 65 години, както и безопасността и ефикасността на Bulevirtide при пациенти с декомпенсирана цироза не са установени.

В популацията в клиничните изпитвания преобладава HDV генотип 1. Не е известно дали HDV или HBV генотипът оказва влияние на клиничната ефикасност на Bulevirtide.

Фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на Bulevirtide при пациенти с декомпенсирана цироза не са установени и не се препоръчва употреба при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Основната инфекция с HBV трябва да се лекува едновременно съгласно настоящите терапевтични ръководства.

Прекратяването на лечението с Bulevirtide може да доведе до реактивиране на инфекции с HDV и HBV и екзацербация на хепатита. В случай на прекратяване на лечението трябва да се извърши внимателно проследяване на чернодробните функционални показатели, включително нивата на трансаминазите, както и вирусния товар, определен чрез HBV-ДНК и HDV-РНК.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са повишение на нивата на жлъчните соли, главоболие, пруритус и реакции на мястото на инжектиране. Повишението на

нивата на жлъчните соли обикновено е асимптоматично и обратимо след прекратяване на лечението.

В регистрационното Ф3 проучване 100 от 150 пациенти с хронична инфекция с HDV са рандомизирани да получават незабавно лечение с Bulevirtide 2 mg веднъж дневно и друга група, в която лечението е отложено за 48 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по наличието или липсата на компенсирана цироза, като всичките пациенти имат инфекция с HDV генотип 1.

При групата пациенти на Bulevirtide 2 mg с незабавно лечение неоткриваема HDV РНК или понижаване на HDV РНК с ≥ 2 log10 IU/ml и нормализиране на нивата на ALT е при 45% от пациентите срещу 2% в групата на пациентите с отложено лечение.Неоткриваема HDV РНК или понижаване на HDV РНК с ≥ 2 log10 IU/ml се наблюдава при 71% от пациентите с незабавно лечение.

В резюме всички пациенти с CHD и компенсирано чернодробно заболяване трябва да се обмислят за лечение с BLV. Комбинацията от pegIFNa и BLV може да се обмисли при пациенти без непоносимост или противопоказания към pegIFNa.

IX. ТОКСИЧЕН ХЕПАТИТ

1. ЛЕКАРСТВЕНО ИНДУЦИРАН ХЕПАТИТ

1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Лекарство-индуцираното чернодробно увреждане може да бъде очаквано и в зависимост от дозата или независимо от дозата (непредсказуемо при реакция на свръхчувствителност). Протича като остро, протрахирано или хронично заболяване с картината на холестаза, некроза, стеатоза, хепатит (вкл.от холестатичен или стеатозен тип); чернодробна недостатъчност; съдови тромбози и пролиферация; фиброза или цироза на черния дроб; чернодробни тумори. Навреме поставената диагноза, прекратяването на приема на увреждащият лекарствен продукт и лечението на предизвиканото чернодробно увреждане е от съществено значение за еволюцията и прогнозата.

Голям брой лекарствени продукти – естествени или синтетични продукти и техните метаболити, могат да доведат до чернодробно увреждане. Напоследък нараства честотата на регистрирани хепатоксични реакции във връзка с прием на билки или хранителни добавки, самостоятелно или в комбинация с лекарствени продукти. Лекарствено индуцираните хепатити съставляват 10% от всички изследвани за чернодробно заболяване лица; около 2% от всички хоспитализации за жълтеница; около ¼ от случаите с тежък хроничен хепатит и ¼ от болните с остра фулминантна чернодробна недостатъчност. Реалната им честота обаче е много по-голяма.

1.2. ДИАГНОЗА

Липсват специфични диагностични критерии. Най-често се установяват симптом на холестаза и цитолиза, с или без белези на чернодробна недостатъчност, алергия или автоимунни прояви. Критериите за поставяне на диагнозата на лекарствено индуцираното чернодробно заболяване са представени на таблица 8.

Таблица 8. Критерии за диагноза на лекарствено индуцирано чернодробно заболяване

1.Анамнеза	Всички лекарствени продукти за последните 3 месеца и понастоящем, доза, продължителност - предполагаема връзка при 5-90 дни - вероятна връзка при <5 дни или >90 дни
2.Прекратяване приема на предполагаемия лекарствен продукт/и	Бързо намаляване (7-8 дни) на серумната активност на аминотрансферазите с 50% – с висока вероятност за причинноследствена връзка Намаляване за 30 дни при хепатоцеларно и 180 дни за холестатично заболяване – По-малко вероятна връзка
3.Изключване на друга причина за чернодробно заболяване – Чернодробна биопсия (ако е необходима)	Вирусни хепатити; Неалкохолен или алкохолен стеатозен хепатит, автоимунно заболяване, вкл. холестатичнно; билиарна обструкция, други
4.Възстановяване на приема (само ако не е разпозната връзката с	Повишаване на серумната активност на АСАТ/АЛАТ и/или ГГТ/АФ
чернодробното заболяване)	Поне двойно нарастване на активността на ензимите

Реакцията се приема за лекарствено-индуцирана хепатотоксичност ако са налице първите три критерии или ако са налице два от първите три и четвъртия.

1.3. ЛЕЧЕНИЕ

1.3.1. Основно – прекратяване приема на предизвикалия увреждането лекарствен продукт

1.3.2. Лечение на възникалите промени в черния дроб

1.3.3. Антидот, ако е наличен

- N-Acetylcystein (ACC) – антидот на acetaminophen свързана токсичност
- L carnitine – при хепатоксичност от валпроева киселина

1.3.4. Неспецифично лечение:

- Ademetionine: парентерално в доза 5-12 mg/kg (1-2 x 500 mg i v/i m) или перорално - 10-25 mg/kg (2-3 x 500 mg);
- Silymarin – 420-1200 mg/дневно;
- alpha-tocopheroli acetas – 400-500 mg/дневно
- Кортикостероиди – при реакции от хиперсензитивен тип, жълтеница, остра или подостра чернодробна недостатъчност (коагулопатия, енцефалопатия).

1.4. ПРОФИЛАКТИКА

Мониториране на аминотрансферазите, ГГТ и АФ по време на лечение с различни лекарствени продукти.

1.5. ЕВОЛЮЦИЯ

Лекарствено-индуцираното чернодробно увреждане е обратимо в рамките на 6 месеца. Фактори, предсказващи хронифицирането му са: наличие на фиброза, установена на първоначалната биопсия; терапия, продължила над 6 месеца след установяване на токсичната чернодробна реакция

2. АЛКОХОЛНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ

2.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Алкохолната чернодробна болест е сборно понятие, включващо целия спектъра на морфологични и клинични форми на увреждане на черния дроб, причинени от алкохол - чернодробна стеатоза, алкохолен хепатит или алкохолен стеатозен хепатит, алкохолна фиброза и чернодробна цироза. Особена форма е синдромът на Zieve (температура, коремна болка, холестаза, хемолиза, хиперлипемия). Може да бъде самостоятелна изява или част от спектъра на алкохол-свързаното системно заболяване. Алкохолната чернодробна болест е един от важните социални и здравни проблеми в почти всички страни по света. По данни на СЗО причинените от алкохол заболявания са на трето място по честота в света. Прогнозира се увеличаване на заболеваемостта, поради нарастващата употреба на алкохол през настоящото столетие. Алкохолът е една от най-честите причини за хронично заболяване на черния дроб. Той е вторият по честота етиологичен фактор за поява на хепатит и цироза. В страните с голяма консумация на алкохол до 70% от чернодробните цирози имат алкохолна етиология. Алкохолната цироза е прогресиращо заболяване, свързана с много високи разходи за поддръжка на пациентите. Въпреки това до 5-та година преживяват само ¼ от тях, а на 10та – едва 7%. Още по-висока е смъртността при тежък алкохолния хепатит – до 50% от случаите, както и свързаните с това разходи. По данни на Европейската асоциация за изучаване на черния дроб алкохол

зависимите чернодробни заболявания заемат 4-то място като причина за смърт, скъсяват с 8 % годините живот, а смъртността от чернодробна цироза нараства във възрастовата група 45-64. Алкохолната цироза е втора по честота причина за трансплантация на черен дроб.

От алкохолно увреждане на черния дроб са застрашени по-широк кръг лица, не само тези с алкохолна зависимост, тъй като рискът зависи от много фактори.

– Няма консенсус относно токсичното количество приет алкохол за поява на чернодробно заболяване. Повече от четири стандартни алкохолни единици (питиета) ежедневно или дори веднъж седмично са свързани с риск от увреждане на черния дроб.

10 g алкохол (1 стандартна алкохолна единица или 1 питие) се съдържа в 30 ml концентрат (уиски, водка, ракия), 100 ml вино (1 чаша), 250 ml бира (1 халба). По-сигурна е връзката при дългогодишна (>10 г) средна дневна консумация на повече от 80 g етанол за мъжете и 60 g за жените. От съществено значение са генетичните фактори (генетичен полимофизъм на ензимните системи)

- Жените са по-податливи от мъжете. Заболяване настъпва от по-малки количества, на по-ранна възраст, изявява се в по-късен стадии и с повече усложнения, има по- бърза прогресия.
- Метаболитните нарушения (малнутриция, метоболитен синдром/затлъстяване, захарен диабет), съпътстващата инфекция с HCV или HBV са независими рискови фактори за по-тежко чернодробно увреждане, а HCV - и за развитие на хепатоцелуларен карцином.
- За нашата страна от съществено значение е и употребата на некачествени алкохолни напитки.

2.2. ДИАГНОЗА

2.2.1. **Анамнестични и физикални данни**, насочващи за чернодробно заболяване и за алкохолна консумация и алкохолна зависимост

- Промени в други органи и системи, наблюдавани при системна алкохолна консумация: ЕКГ и рентгенографски промени на гръден кош (двустранни фрактури на ребра); охлузвания, полиневропатия, психични прояви и други

2.2.2. **Липсват специфични лабораторни показатели**, **но има лабораторни отклонения**, характерни за всички форми на алкохолната чернодробна болест (табл. 9):

Таблица 9. Типични лабораторни нарушения при алкохолно чернодробно заболяване

Серумни ензими
Повишени аминотрансферази: АСТ > АЛТ (2:1), обичайно до 500 U/l
Повишение на ГГТ; при холестаза ГГТ>АФ
- ГГТ е неспецифичен, до 70% от хората, които злоупотребяват с алкохол са с нормални стойности

Метаболитни отклонения
Хипергликемия; хипогликемия – при тежко чернодробно увреждане
Хипертриглицеридемия
Повишен HDL-холестерол
Хиперурикемия
Електролитни нарушения
- нисък калий, магнезий,фосфор
Показатели, отразяващи чернодробната функция
Серумен албумин, билирубин, протромбиново време – нормални, освен при тежко чернодробно увреждане
Хематологични нарушения
Макроцитоза - MCV>100
- Лека анемия (често макроцитна)
Нормални до значимо намалени тромбоцитите (цироза)
Повишение на броя на левкоцитите
- левкемоидна реакция при остър алкохолен хепатит

2.2.3. Абдоминална ехография – хиперехогенен черен дроб с или без спленомегалия

– Доплерова ехография – за оценка на порталния и чернодробен кръвоток

2.2.4. Перкутанна чернодробната биопсия

– Индикации – потвърждаване на диагнозата, изключване на друга причина за чернодробното заболяване; оценка на степента на чернодробното увреждане, възпаление и фиброза; определяне на прогнозата, подпомага лечението

– При типични клинични и лабораторни промени перкутанната чернодробна биопсията не е задължителна. Тя е опасна при остър алкохолен хепатит с тежки коагулационни нарушения

– Специфични хистоморфологични промени - стеатоза, алкохолен хепатит или цироза, смесени форми

2.2.5. ФГС – за варици на хранопровода и портална гастропатия

Алкохолният хепатит е важна форма на алкохолно чернодробно заболяване с широк спектър от промени – от безсимптомно състояние с промени в лабораторните показатели до фулминантна чернодробна недостатъчност и смърт. Може да бъде самостоятелна форма или да възникне на фона на предхождащо чернодробно заболяване. Свързан е с голяма консумация на алкохол за продължително време.

- Клинични симптоми и белези: Отпадналост, безапетитие, гадене, повръщане, болка в корема, фебрилитет, загуба на телесна маса, диария, хепатомегалия, съдови звезди, палмарен еритем
- Усложнения - жълтеница, асцит, отоци, СБП, енцефалопатия, кръвоизливи, хеморагична диатеза, бъбречна недостатъчност, инфекции, сърдечна недостатъчност, аритмия
- Значими отклонения в лабораторните показатели: хипербилирубинемия, коагулационни нарушения, хипоалбуминемия, повишени серумен креатинин и урея; анемия, левкоцитоза до левкемоидна реакция; хипонатриемия, хипокалиемия, хипогликемия, сърдечна аритмия

- Характерни морфологични промени:
- *Възпаление и некроза: най-изразени центрилобуларно, балонна дегенерация на хепатоцитите, компресия на синусоидите с обратима портална хипертония; Възпалително-клетъчният инфилтрат е предимно синусоидално и близо до некротични хепатоцити, съдържа полиморфонуклеарни и мононуклеарни клетки.*
- *В допълнение на възпалението и некрозата в много случаи се наблюдава стеатоза и алкохолен хиалин - телца на Mallory (вътреклетъчни перинуклеарни агрегати от интермедиерни филаменти , еозинофилни при оцеветяване с ХЕ).*
- *Стеатозата и телцата на Малори са специфични за алкохолния хепатит и не са задължително необходими за диагнозата.*

Разпознаване на болните с тежък АХ (критерии за лоша прогноза):

1. Разграничителен фактор (discriminant function – DF, Maddrey index) - индекс за оценка на тежестта на острия алкохолен хепатит
    - DF = [(4.6 х протромбиново време в sec– контролното време) + серумен билирубин в mg/dl*)]

* Ако стойностите на билирубина са в □mmol/l, то те се прехвърлят в mg/dl (Билирубин в μmol/l x 0.0585 = билирубин в mg/dl)

- При индекс > 32 хепатитът се приема за тежък (критично болни пациенти), а прогнозата – сериозна. Налагат се спешни реанимационни мероприятия, интензивно наблюдение, лечение с кортикостероиди.
- Прогнозата се влошава допълнително при наличие на чернодробна енцефалопатия и бъбречна недостатъчност.

Glasgow alcoholic Hepatitis Score >9 – предсказва тежък алкохолен хепатит

- Разграничава лек, умерен и тежък АХ и е най-добрия метод за подбор на болните, подходящи за лечение с КС

Параметри	- **Скор**		
	- 1	- 2	- **3**
Възраст	- < 50	- □ 50	- -
Левкоцити (10^9/l)	- < 15	- □ 15	- -
Урея (mmol/l)	- < 5	- □ 5	- -
Отношение ПВ/контрола /INR	- <1.5	- 1.5-2	- **>2**
Билирубин (□mol/l)	- **<125**	- **125-250**	- **> 250**

Lille моделът (скор) оценява ефекта от лечението и прогнозата при проследяване

- R= 3.19 – 0.101 * (възраст в години) + 0.147 * (албумин –ден 0 в g/L) + 0.0165 * (промяна в билирубин в □mol/l) - 0.206 * (бъбречна недостатъчност-креатинин > 115 □mol/l) - 0.0065 * (билирубин –ден 0 в □mol/l)- 0.0096 * (ПВ). Lille скорът = EXP (-R)/ [1+ EXP (-R)].
- Lille ≥ 0.45 лоша прогноза без отговор от лечение
- Предсказва преживяемостта на 6-тия месец не само у лекуваните, но и у нелекуваните с КС
- Терапевтичният ефект (отговор) може да се раздели на пълен (Lille бал ≤0.16), частичен (Lille бал между 0.16 – 0.56) и липсващ (Lille бал ≥0.56). Преживяемостта у лекуваните с КС при пълен и частичен отговор е значимо по-добра от нелекуваните
- Оценява ранната и късна прогноза (след 6 месеца)

2.3. ЛЕЧЕНИЕ

2.3.1. Задължително спиране на алкохолната консумация

2.3.2. Адекватно хранене и корекция на малнутрицията

Пълноценната диета намалява токсичния ефект на алкохола (табл. 10).

– Малнутриция се установява в различна степен при всички пациенти с алкохолно чернодробно заболяване. Важно е различаването на различните й изяви с оглед корекция на дефицитите - белтъчно-калорийна, дефицит на витамини и микроелементи

Таблица 10. Насоки за хранителен режим при АЧЗ

Препоръки за хранене при АЧЗ
Белтъчини - 1.0–1.5 kg /телесна маса Повечето болни понасят добре стандартни аминокиселинни добавки (поддържат азотния баланс); Специализирани разклонени аминокиселини – при енцефалопатия
Калории – минимум 30 kcal/kg телесна маса или около 2500 kcal/ д - 50–55% - въглехидрати (предпочитат се сложни въглехидрати) - 30–35% - мазнини, предпочитат се богати на ненаситени масти и достатъчно есенциални МК
Ентерално хранене – перорално, чрез сонда - средство на избор Периферно парентерално хранене – втори избор Тотално парентерално хранене – последен избор
Сол и течности – според водния баланс и електролитния статус
Витамини и минерали – свободен прием Заместване на дефицит - Всички витамини от групата В, особено thiamine (B1), pyridoxine (B6); B2, B12, витамин С - Фолиева киселина - витамини А (2 mg/д за няколко седмици)*, Е, Д, К1, - калий, калций, цинк, магнезий

*Внимателно заместване с умерени дози, само при реален дефицит и намаляване или спиране на алкохолната консумация. Опасност от токсични ефекти на вит. А и бета- каротина, потенцирани от алкохола.

2.3.3. Специфични метаболитни подходи, антиоксидантна/хепатопротективна или антифиброзна терапия

– Ademetionine: парентерално в доза 5-12 mg/kg (1-3 x 500 mg iv/im) или перорално
  - 10-25 mg/kg (2-3 x 500 mg);
– Витамин Е (alpha-tocopheroli acetas) – 400-500 mg/дневно
– Silymarin – 420 - 1200 mg/дневно
– Colchicine – 1 mg/дневно за 2-4 години

2.3.4. Корекция и лечение на всички възникналите усложнения

– Разпознаване и незабавно лечение на абстинентния синдром
  - индивидуализирано според преобладаващата симптоматика на възбуда или депресия, поносимостта, състоянието на черния дроб и функцията на жизненоважни органи
  - Инфузия на водно-солеви и захарни разтвори
  - Бензодиазепини (diazepam, chlordiazepoxide)
  - Витамини - thiamine (вит. B1 - 50-200 m g/д), pyridoxine (вит.B6 – 6 ампули); вит. B2, вит. B12 (500-1000 mcg), вит.C (1000 mg) – парентерално
  - При остър алхохолен хепатит – откриване и лечение на причината за влошаване (инфекци, кръвоизлив, други); антибиотици - парентерално широкоспектърни; контрол и корекция на хемодинамиката, жизненоважни функции и параметри

2.3.5. Лечение на тежък остър алкохолен хепатит

– **Кортикостероиди -** Prednisolone (не изисква чернодробен метаболизъм) или Methylprednisolone 30 - 40 mg за 4-5 седмици; противопоказания – остър кръвоизлив от ГИТ, инфекции. Подобряват ранната преживяемост (1-ви месец) при ниска цена

- Лечение на остра чернодробна недостатъчност - екстракорпорална чернодробна диализа, чернодробна трансплантация.

Чернодробна трансплантация - само след документирана абстиненция за период от поне 6 м преди трансплантацията и психологична оценка на алкохолната зависимост

– Възстановяване на алкохолната употреба след трансплантация се наблюдава в 50% през първите 5 г, а злоупотреба – в 15%.

X. НЕАЛКОХОЛНА СТЕАТОЗНА БОЛЕСТ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ (НАСБ)

1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

НАСБ е клинико-морфологично понятие. Приема се при натрупване на масти (триглицериди) в поне 5% от хепатоцитите и включва различни по степен стеатоза, хепатоцелуларно увреждане, възпаление и фиброза, у лица, които не консумират токсични количества алкохол (< 20g абсолютен алкохол/д), изключена друга причина за чернодробно заболяване и HBV и HCV отрицателни серологични тестове.

Спектърът на НАСБ е широк. Той включва стеатоза, стеатозен хепатит (неалкохолен стеатозен хепатит - НАСХ) с или без фиброза и цироза. Част от случаите с криптогенна цироза също са свързани с НАСБ. Диагнозата на НАСХ е затруднена поради липсата на специфични неинвазивни диагностични тестове.

Чернодробната стеатоза се дължи на различни причини и множество генетични дефекти в енергийния метаболизъм и е свързана с инсулинова резистентност (табл. 11). Първичната НАСБ е тясно свързана с инсулинова резистентност и метаболитния синдром. Повечето от лицата с проста стеатоза са с доброкачествен, непрогресиращ ход. Прогресия от стеатоза до НАСХ и цироза възниква при съответни стимули за клетъчна смърт, възпаление и фиброза.

Когато НАСБ е комбинирана с друго чернодробно заболяване, тя задълбочава чернодробното увреждане и засилва прогресията до цироза. Появата на стеатоза след чернодробна трансплантация е свързана с повишен риск за чернодробна дисфункция.

Таблица 11. Причини за НАСБ

Причина	**Връзка**	**Вид на стеатозата**
Първична	Метаболитен синдром (вкл. сънна апнея и синдром на поликистозните яйчници)	Макровезикуларна
Вторична		
Хранителни фактори	Бърза загуба на тегло, гладуване, малнутриция, големи операции на храносмилателната система (гастроплексия или йеюнален байпас за затлъстяване, значителна резекция на тънко черво, билиопанкреасни анастомози) тотално парентерално хранене с глюкоза	Макровезикуларна
Лекарства	Кортикостероиди, естрогени, Tamoxifen, methotrexate, zidovudine, amiodarone, аминосалицилова киселина, tetracycline, didanosine, cocaine, perhexilene, diltiazem, nifedipine, amiodarone, Isoniazid и други, билки, хранителни добавки, хипервитаминоза А	Макро- и микровезикуларна
Токсини	Отровни гъби (напр. Amanita phalloides),	Макро- и
	продукти на нефта , фосфор, Bacillus cereus токсин	микровезикуларна
Вродени метаболитни дефекти	Липодистрофия, а-бета/хипобета-липопротеинемия, болест на Weber-Christian, болест на Wolman, болест на Wilson, тирозинемия	Макровезикуларна

Други	Остра чернодробна стеатоза на бременността, синдром на Reye, при повишено съдържание на бактерии и токсини в червото, напр. хронични възпалителни заболявания на червата, дивертикули на тънкото черво с бактериален свръхрастеж, сериозни системни заболявания, СПИН	Микро- и макровезикуларна

НАСБ е социално-значимо заболяване на нашето време. Тя е най- честата форма на чернодробно заболяване при деца и възрастни в развитите страни и други региони на света, включително и у нас. Честотата й непрекъснато нараства, успоредно с увеличаване на затлъстяването и захарния диабет тип 2. Заедно с това нараства и смъртността, свързана с чернодробното заболяване, въпреки че основната причина за смърт е от сърдечно-съдово заболяване и карцином. Като част от спектъра на метаболитния синдром, НАСБ може да се разглежда и като ранен маркер за ранна атеросклероза и исхемична болест на сърцето.

Естествена еволюция

- Рискът за прогресия до ЧЦ и свързана с чернодробното заболяване смъртност е малък при чернодробна стеатоза и значимо по-висок при НАСХ. През последните години този риск нараства. Прогресията на заболяване е във връзка с по-тежка степен на некроза и активност (възпаление).
- НАСХ – най-честата причина – основен дял от криптогенната цироза
- Изявява или задълбочава метаболитен синдром, независим рисков фактор за поява на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдово заболяване
- Появата на стеатоза и НАСХ след чернодробна трансплантация също е възможна, независимо дали тя е извършена при заболяване, свързано с НАСБ или друга етиология
- Прогресира до напреднало заболяване с чернодробна недостатъчност и ХЦК- за 7-10 години

НАСБ се установява в 20%-24% от населението с нормално тегло в Европа (мъже и жени) и в 15-20% сред децата. В младата възраст преобладава мъжкия пол. Честотата нараства с възрастта. Тя е еднаква при нормални и повишени чернодробни ензими. Новорегистрираните случаи са 3/100 лица годишно. Преизчислената честота на НАСХ на базата на проведените биопсии е10-25% от НАСХ и 2-7% от населението.

Ехографски базираната честота на НАСБ сред европейците достига 58.3% и е по-честа причина за повишени чернодробни ензими от алкохолната стеатоза. На база ехографски изследвания у нас се предполага честота от 30%

2. ДИАГНОЗА

2.1. Клинични белези

- Повечето болни са без симптоми или с неспецифични оплаквания като тежест или болка в дясното подребрие, мускулна слабост, лесна умора; фамилна или лична анамнеза за метаболитни нарушения.
- При липса на ЧЦ, хепатомегалията е единствената физикална находка - в 75% от случаите. Тя е трудно установима при изразено абдоминално затлъстяване.
- Белези на МС – затлъстяване или наднормено тегло, повишена коремна обиколка, артериална хипертония

2.2. Лабораторни промени – неспецифични, не корелират с хистологичните промени

– Чести
  - Компоненти на метаболитния синдром, инсулинова резистентност
  - Леко до умерено повишение на АЛТ - до 5 пъти над горната референтна граница, с или без повишение на АСТ (АЛТ>АСТ). Стойностите на аминотрансферазите обикновено флуктуират, с регистриране на нормални стойности в 80% от случаите в даден момент. Нормални чернодробни ензими не изключват значимо чернодробно увреждане, вкл. цироза. Отношението АСТ/АЛТ (> 1, но никога > 2) нараства с напредване на фиброзата.
  - Повишен ГГТ до 2-3 пъти над горната референтна стойност (в около 1/3)
– По-редки
  - Повишен серумен феритин (50%) и сатурация на трансферина без особено изразено чернодробно натрупване
  - Повишен С-реактивен протеин и особено високочувствителния (Hs – CRP)
  - Позитивни ниски титри автоантитела - АНА (< 1:320)

– Нормални албумин и протромбиново време, хематологични показатели, рядко повишен билирубин; с изключение на болните с чернодробна цироза

2.3. Изобразителни методи

- Конвенционални ехография (специфичен образ при стеатоза >30% от хепатоцитите) – основно средство за диагнозата НАСБ – ехографски базирана НАСБ
- Ехография, КТ и МРТ - нечувствителни по отношение на възпаление, фиброза, балонна дегенерация. Липсва корелация между хистологичната находка и резултатите от изобразителните методи.Не могат да разграничат НАСБ от НАСХ или друго хронично чернодробно заболяване. Подкрепят диагнозата, но не са основен метод за диагноза НАСХ

Диагнозата се подозира при установяване на стеатоза от изобразителните изследвания и повишен АЛТ или АЛТ и АСТ /ГГТ.

2.4. Чернодробна биопсия и хистология

Чернодробната биопсия с хистологично изследване е златен стандарт за диагнозата НАСХ. Позволява оценка на стадия на НАСБ и еволюцията. Изключва други причини за чернодробното заболяване. Диагнозата НАСХ е само хистологична.

– Няма неинвазивни сигурни методи за отдиференциране на „спокойното” от прогресиращото заболяване.
– Използват се различни системи за оценка на степента на стеатоза, възпаление и некроза при НАСХ, както и стадия на фиброзата. Най-често използваната е тази на Brunt E et al. 1999 (табл. 12 и 13).

3. ЛЕЧЕНИЕ

- Промяна в начина на живот диета с повишена физическа активност
- На фармакологично лечение задължително подлежат пациентите с риск за прогресия
- Липсва специфично лечение. Възможни са разнообразни лечебни подходи, базирани на известните патогенетични нарушения – статини, метформин, витамини Е и С, урсодезоксихилева киселина в стандартни дози и други.

3.1. Корекция на начина на живот - без системна алкохолна употреба; хипокалорийна диета с намаляване на приема на въглехидрати, но без гладуване; повишена двигателна активност.

Отстраняват се или се коригират всички отключващи фактори – лекарства и други токсини.

– Редукцията на теглото и намаляване на обиколката на талията имат критична роля в лечението и профилактиката на НАСБ. Необходимо е внимателно следене на теглото Бързо му намаляване влошава чернодробната функция. Трябва да става постепенно – под 1600 g/седмично. **Постепенното отслабване е полезната първа стъпка.**
– Загубата на тегло и повишената физическа активност подобрява затлъстяването и инсулиновата резистентност. Може да редуцира чернодробните ензими и стеатозата. Не е достатъчно за повлияване на вече възникнало възпаление и фиброза на черния дроб.

- Ниво на доказателство – II-2

3.2. Корекцията на повишените нива на мастите в серума с антилипемични лекарствени продукти може да доведе до намаляване на чернодробните ензими. Токсично фармакологично увреждане на черния дроб е рядко.

- Ниво на доказателство – II-1 до II-2

3.3. Корекция на чернодробната инсулинова резистентност и повишеният синтез на триглицериди и свободни мастни киселини с Metformin самостоятелно или в комбинация с vitamin E и други хепатопротективни лекарствени продукти, особено при диабет. Подобрят инсулиновата чувствителност на черния дроб и повишават разграждането на мастните киселини. Приложени за период най-малко за 6 месеца имат благоприятен ефект върху метаболитните отклонения, чернодробните ензими, стеатозата и други хистологични промени (тиазолидинидионите). Същите обаче не трябва да бъдат използвани ако заболяването е в напреднал стадий поради опасност от токсично увреждане на черния дроб. Намаляват риска от поява на хепатоцелуларен карцином.

- Ниво на доказателство – II-2

3.4. Ако чернодробните ензими се задържат повишени, към терапията се добавят и т.н. хепатопротектори и антиоксиданти за подобряване на чернодробната функция, например силимарин, урзодезоксихолева киселина (УДХК), адеметионин, витамин Е и С и други.

- Липсват убедителни данни за хистологично подобрение (ниво на доказателство– II-1 до II-2). Витамин Е е подходящ при деца.
- УДХК в доза 13-15 mg/kg/ дневно: съобщава се биохимично и хистологично подобрение (ниво на доказателство – I до II-3)

3.5. При бактериален свръхрастеж в червото или дисбиоза е подходящо лечение с **антибиотици или пробиотици**.

3.6. При излишък на желязо в организма, то се извлича чрез **лечебно кръвопускане**. Това води до стабилизиране на чернодробните клетки и подобряване на заболяването.

Чернодробна стеатоза се установява при повече от 50% от болните с хроничен хепатит С. Дължи се на директен стеатогенен ефект (митохондриален) на HCV (предимно генотип 3) или е свързана с метаболитен синдром с централно затлъстяване, инсулинова резистентност и диабет. Лицата с хронична HCV инфекция (генотип 1) и НАСБ, респективно инсулиновата резистентност (директно стимулира фиброобразуването) имат по-изразена вирусна репликация, фиброза на черния дроб и по-бърза прогресия до цироза, както и по-слаб ефект от Interferon базирано лечение. Корекцията на теглото, инсулиновата резистентност и стеатозата, свързана с генотип 1 подобрява отговора от лекарствената терапия.

XI. АВТОИМУННИ ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В групата на автоимунните чернодробни болести се включват автоимунният хепатит, първичната билиарна цироза (холангит), първичният склерозиращ холангит и вариантните им форми. Клиничните прояви и естественият ход на болестта варират значително и затрудняват поставянето на диагнозата и лечението.
Етиологията на автоимунните чернодробни болести не е уточнена. По тази причина класификацията им се основава по-скоро на консенсусни схващания, отколкото на твърди факти. Освен това, клиничните наблюдения показват, че част от пациентите имат белези на повече от една автоимунна чернодробна болест, което създава условия за противоречия при дефинирането на диагностичните критерии и определянето на терапевтичния подход. Различията в клиничния ход на болестта при отделните пациенти създават трудности и при оценката на ефективността от лечението.

Предимното засягане на пациенти в активна възраст, склонността на автоимунните болести към прогресия до цироза, чернодробна недостатъчност и смърт, трудното повлияване от сега съществуващото лечение и необходимостта от чернодробна трансплантация определят голямата социална значимост на тези заболявания.

1. АВТОИМУНЕН ХЕПАТИТ

1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Автоимунният хепатит (АИХ) е възпалително заболяване на черния дроб с неизвестна етиология. Характерно за него е наличието на interface-хепатит, портална плазмоцитна инфилтрация, хипергамаглобулинемия и автоантитела. Честотата на АИХ е 1.9-16.9/100 000. Жените боледуват по-често. Заболяването е с бърза прогресия - 40 % от нелекуваните случаи с тежък АИХ умират в първите 6 месеца след поставяне на диагнозата, а над 40 % от останалите развиват цироза. В първите 2 години след формирането на цироза, при повече от половината от пациентите се установяват варици на хранопровода и 20% от тях загиват от хеморагия.

Трайното повишение на аминотрансферазите над 10 пъти над горната референтна стойност (ГРГ) или повишението им над 5 пъти над ГРГ в съчетание с повишение на гамаглобулините над 2 пъти над ГРГ, са предсказващ фактор за ранна смъртност. Наличието на bridging-некрози или мултиацинарни некрози при хистологичното изследване определя развитие на цироза за 5 години в над 80% от случаите при смъртност 45%. При по-леки лабораторни и хистологични промени цироза се развива за 15 г. при половината от пациентите при смъртност от чернодробна недостатъчност в 15% от случаите.

Често началото на болестта е остро, възможно е и фулминантно протичане с остра чернодробна недостатъчност.

1.2. ДИАГНОЗА

За поставяне на диагнозата е необходимо да се установят характерните за болестта клинични, лабораторни и хистологични промени, и да се изключат други състояния, които наподобяват АИХ. Основно значение имат изследването на серумните аминотрансферази и гама-глобулини, наличието на АНА и/или АГМА (ако са негативни – на анти-LKM1), и извършването на чернодробна биопсия.

Хистологичното изследване е задължително за поставяне на диагнозата, определяне на тежестта на заболяването и показанията за лечение.

Нивото на серумните аминотрансферази и гама-глобулини не отразява хистологичното увреждане и присъствието или липсата на цироза. Характерни белези на АИХ са наличието на interface-хепатит и портален плазмоцитен инфилтрат. Хистологичните промени не са строго специфични. Важно е да се изключат някои хередитарни (болест на Wilson, алфа-1-антитрипсинов дефицит, хемохроматоза), инфекциозни (хепатит A, B, C) и лекарствено-индуцирани (minocycline, nitrofurantoin, isoniazid, propylthiouracil, alfa-methyldopa) състояния, които могат да наподобят описаните промени.

При сигурни инструментални данни за сформирана цироза и при декомпенсирано заболяване с асцит, иктер или енцефалопатия не се извършва перкутанна чернодробна биопсия.

Необходимо условие за диагнозата е и наличие на конвенционални за заболяването автоантитела –АНА, АГМА, анти-LKM1, анти-SLA/LP. Субкласификацията на АИХ включва 3 типа според вида на автоантителата в серума:

- I тип (най-чест) – с наличие на АНА и/или АГМА;
- II тип – с наличие на анти-LKM1. Разновидност на II тип представлява съчетанието му със синдрома на автоимунна полиендокринопатия-кандидоза-ектодермална дистрофия (APECED);
- III тип – с наличие на анти-SLA/LP.

Счита се, че етиологията на трите типа АИХ е единна. Отговорът им към лечение е сходен и по тази причина на субкласификацията не се придава съществено клинично значение. Изключение представлява съчетанието на АИХ II тип с APECED, което има особено агресивен ход и не отговаря добре на стандартните имуносупресивни режими.

Диагностичните критерии за АИХ дават възможност за преценка на сигурността на диагнозата и са обект на постоянно актуализиране (табл. 14). Различията между вероятната и сигурната диагноза се основават предимно на стойността на серумните гама-глобулини и IgG, титъра на автоантителата и експозицията на други хепатотоксични фактори.

Няма изискване за определена продължителност на заболяването, за да се приеме, че е хронично. Наличието на клинични, лабораторни или хистологични промени от холестатичен характер са против диагнозата АИХ. Възможно е съчетание с първичен склерозиращ холангит, с първична билиарна цироза или с автоимунен холангит в рамките на т.нар. overlap-синдром.

Табл. 14. Диагностични критерии за АИХ.

Изисквания	Сигурен АИХ	Вероятен АИХ
Липса на генетично заболяване	Нормален фенотип на алфа-1-антитрипсин	Частичен дефицит на алфа-1-антитрипсин
Липса на активна вирусна инфекция	Няма маркер за настояща инфекция с вируси на хепатит A, B, C	Няма маркер за настояща инфекция с вируси на хепатит A, B, C
Липса на токсично увреждане	Дневна консумация на алкохол <25 g и няма скорошна употреба на хепатотоксични лекарствени продукти	Дневна консумация на алкохол <50 g и няма скорошна употреба на хепатотоксични лекарствени продукти
Лабораторни изследвания	Предимно увеличение на аминотрансферазите Увеличение на гама-глобулините или IgG поне 1.5 пъти над ГРГ	Предимно увеличение на аминотрансферазите Всякакво повишение на гама-глобулините
Автоантитела	Стойност на АНА, АГМА	Стойност на АНА, АГМА

	или анти-LKM1 поне 1:80 (при деца поне 1:20) Липса на АМА	или анти-LKM1 поне 1:40 или наличие на други автоантитела (pANCA, анти-ASGPR, анти-SLA/LP, анти-LC1)
Хистологични промени	Interface-хепатит Липсват увреждане на жлъчните канали, грануломи или отчетливи промени, характерни за друго заболяване.	Interface-хепатит Липсват увреждане на жлъчните канали, грануломи или отчетливи промени, характерни за друго заболяване.

Приета е и скорова система за оценка на степента на сигурност на диагнозата, която също се актуализира (табл. 15). Чувствителността й за поставяне на диагнозата АИХ е 97-100% и основното й предимство е при случаите с вариантни или атипични синдроми.

При клинични и лабораторни основания за наличие на АИХ са необходими чернодробна биопсия, Doppler-ово изследване на порталната система, горна ендоскопия за диагноза на варици на хранопровода, стомаха и портална хипертензивна гастропатия. Извършва се комплексна клинична, ехографска, хистологична и лабораторна оценка на тежестта на заболяването, наличието и степента на чернодробна недостатъчност, диагностицират се съпътстващите заболявания. Определят се показанията за провеждане на лечение и видът му.

Табл. 15. Диагностична скорова система за атипичен АИХ при възрастни.

Категория	Фактор	Скор
Пол	Жени	+2
Съотношение AP/AsT (AlT)	>3 <1.5	-2 +2
Повишение на гама-глобулините или IgG (в пъти спрямо ГРГ)	>2.0 1.5-2.0 1.0-1.5 <1.0	+3 +2 +1 0
Титър на АНА, АГМА или анти-LKM1	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0
АМА	Позитивни АМА	-4
Маркери на активна вирусна инфекция	Позитивни Негативни	-3 +3
Хепатотоксични лекарствени продукти	Да Не	-4 +1
Алкохол	<25 g/ден >60 g/ден	+2 -2
Съпътстващи имунни заболявания	Всякакво извънчернодробно заболяване с имунна генеза	+2
Други автоантитела	Анти-SLA/LP, анти-actin, анти-LC1, pANCA	+2
Хистологични промени	Interface-хепатит Плазмоцити Розетки Нито едно от горните три Промени в жлъчните канали*	+3 +1 +1 -5 -3

	Атипични промени**	-3
HLA Отговор към лечение	DR3 или DR4 Ремисия Ремисия с последващ релапс	+1 +2 +3
Общ скор преди лечение	Сигурна диагноза Вероятна диагноза	>15 10-15
Общ скор след лечение	Сигурна диагноза Вероятна диагноза	>17 12-17

* Включва деструктивен холангит, недеструктивен холангит, дуктопения.
** Включва стеатоза, съдържание на желязо както при генетична хемохроматоза, алкохолен хепатит, белези на вирусно заболяване или включвания както при CMV или HSV.

1.3. ЛЕЧЕНИЕ

При всички случаи с тежък АИХ е доказана ползата от **кортикостероидна терапия**. Може да няма подобрение, но това лечение е животоподдържащо. Пациентите с цироза и тежък АИХ отговарят на лечение както пациентите без цироза.

Показанията за провеждане на лечение са абсолютни и относителни (табл. 16). Пациентите, при които не са изпълнени абсолютните критерии за лечение, се преценяват индивидуално. Лечение може да не се прилага при неактивна цироза, наличие само на interface-хепатит в отсъствие на bridging-некрози и мултиацинарни некрози, при сериозни съпътстващи заболявания или непоносимост към прилаганите лекарствени продукти.

Табл. 16. Показания за лечение.

Абсолютни показания	Относителни показания
Повишение на АСТ поне 10 пъти над ГРГ	Наличие на симптоми (слабост, артралгии, иктер)
Повишение на АСТ поне 5 пъти над ГРГ в съчетание с повишение на гама-глобулините поне 2 пъти над ГРГ	Стойност на АСТ и/или гама-глобулините под нивото на абсолютните критерии
Bridging-некрози или мултиацинарни Некрози	Interface-хепатит

Конвенционалното лечение се провежда с Prednisone самостоятелно или в комбинация с Azathioprine (табл. 17).

Таблица 17. Конвенционални режими на лечение на АИХ.

	Самостоятелно Prednisone (mg/ден)	Комбинирано лечение	
		Prednisone (mg/ден)	Azathioprine (mg/ден)
Седмица 1	60	30	50
Седмица 1	40	20	50
Седмица 1	30	15	50
Седмица 1	30	15	50
Поддържаща доза	20	10	50

Предпочита се при:	Цитопения Бременност Малигнено заболяване Кратък курс (<6 месеца) Дефицит на Thiopurine - метилтрансфераза	Постменопаузално Остеопороза Лабилен диабет Затлъстяване Акне Емоционална лабилност Артериална хипертония

Страничните действия на Prednisone включват козметични промени, затлъстяване, остеопороза, вертебрална компресия, диабет, катаракта, хипертония и психози. Обичайно се развиват при лечение над 18 месеца при поддържаща доза над 10 mg. Прекъсване се налага при по-малко от 15% от случаите. Комбинираният режим е с по-малко стероид-индуцирани странични действия.

Страничните действия при лечение с Azathioprine включват холестатичен хепатит, венооклузивна болест, панкреатит, гадене, повръщане, обриви и потискане на костномозъчната функция. Наблюдават се при 15% от пациентите, лекувани с доза 50 mg и отзвучават след намаляване на дозата или спиране на лекарствения продукт. Теоретичният онкогенетичен риск при имуносупресивното лечение на АИХ спрямо нормалната популация е 1.4.

Конвенционалното лечение продължава, докато се отчете една от следните четири възможности (endpoints): постигане на ремисия, неуспех от лечението, непълен отговор или лекарствена токсичност (табл. 18). Не съществува фиксирана минимална или максимална продължителност на лечение. Ремисията рядко настъпва пред първите 12 месеца. 80% от пациентите влизат в ремисия в рамките на 3-годишно лечение. Хистологичното подобрение се отчита 3-6 месеца след клиничното и биохимичното, и настъпването му определя навлизането в ремисия и спирането на лечението. След преустановяване на лечението клиничният и лабораторен контрол се осъществяват всеки месец през първите 3 месеца и на всеки 3 месеца през първата година с оглед установяване на релапс.

Релапсът е реактивиране на заболяването след постигане на ремисия и спиране на лечението. Проявява се със слабост, артралгии и повишение на АСТ над 3 пъти спрямо ГРГ. В зависимост от хистологичната находка при спиране на лечението, при 20-100% от случаите с АИХ настъпва релапс. Първият релапс се третира с конвенционален режим на лечение. При пациентите с повече от един релапс се прилага постоянна поддържаща терапия с Prednisone и/или Azathioprine с цел контрол над активността на заболяването, което е възможно в 70-90% от случаите.

10- и 20-годишната преживяемост на лекуваните пациенти с тежък АИХ надвишава 80%.

Таблица 18. Възможни резултати от конвенционалното лечение на АИХ.

Резултат	Критерии	Поведение
Ремисия	Липса на симптоми Нормални стойности на билирубина и гама-глобулините Нормални стойности на аминотрансферазите или повишение до 2 пъти над ГРГ Нормална хистологична находка или минимално възпаление без interface-хепатит	Постепенно спиране на Prednisone в рамките на 6 седмици Спиране на Azathioprine Редовно мониториране за настъпване на релапс

Неуспех от лечението	Клинично, лабораторно и хистологично влошаване на фона на стриктно провеждано лечение Повишение на аминотрансферазите с 67% Поява на иктер, асцит или чернодробна енцефалопатия	Prednisone 60 mg дневно или Prednisone 30 m g дневно в комбинация с Azathioprine 150 mg дневно в продължение на поне 1 месец. При подобрение - редукция на дозата веднъж месечно до достигане на стандартната поддържаща доза.
Непълен отговор	Лекостепенно или липсващо подобрение на клиничните, лабораторните и хистологичните промени по време на лечение. Невъзможност за постигане на ремисия след 3-годишно лечение Няма влошаване на състоянието.	Редукция на дозата на лекарствените продукти до най-малката възможна доза, с цел предотвратяване на влошаване. Непрекъснато лечение
Лекарствена токсичност	Тежки козметични промени, симптомно-проявена остеопения, емоционална нестабилност, недобър контрол над хипертонията, лабилен диабет, прогресираща цитопения	Намаляване на дозата или спиране на лекарствения продукт в зависимост от тежестта на страничното действие. Продължаване на лечението с лекарствения продукт, който се понася.

Поведение при неуспех от лечението

При неуспех от конвенционалното лечение се обсъжда приложение на cyclosporin, tacrolimus, budesonide, deflazacort, 6-mercaptopurine, methotrexate, cyclophosphamide, mycofenolate mofetil или урсодеоксихолева киселина (УДХК).

Пациентите с влошаване по време или след кортикостероидното лечение се лекуват ефективно с чернодробна трансплантация (ЧТ). Петгодишната преживяемост след ЧТ по повод на АИХ надвишава 90%, а 10-годишната е 75%. При пациентите с чернодробна декомпенсация, преди да бъдат предложени за трансплантация, се провежда опит за лечение с кортикостероиди. При част от пациентите с авансирало заболяване, асцит и/или енцефалопатия се постига подобрение и отсрочване на ЧТ. Острата чернодробна недостатъчност, причинена от АИХ, се лекува с кортикостероиди и при неуспех се извършва ЧТ.

При около 3% от пациентите след ЧТ се наблюдава de novo АИХ, който обикновено е лек и се поддава на имуносупресия.

2. ПЪРВИЧЕН БИЛИАРЕН ХОЛАНГИТ (ПБХ)

2.1. Обща характеристика.

Първичният билиарен холангит (ПБХ) е хронично възпалително автоимунно холестатично чернодробно заболяване, което при нелекуване се усложнява в терминална билиарна цироза. Диагнозата обикновено се основава на наличието на серумни чернодробни тестове, показващи холестатичен хепатит, свързан с циркулиращи антимитохондриални антитела. Представянето и протичането на заболяването при пациентите могат да бъдат разнообразни и стратификацията на риска е важна, за да се гарантира, че всички пациенти получават персонализиран подход към грижите си. Целите на лечението са превенция на терминално чернодробно заболяване и облекчаване на свързаните симптоми.

Първичната билиарна цироза (ПБЦ) или първичен билиарен холангит (ПБХ) е заболяване на черния дроб с автоимунна генеза, което засяга предимно жени на средна възраст. Започва като грануломатозна деструкция на интерлобуларните жлъчни канали, която причинява дуктопения. Това води до прогресираща холестаза, фиброза, цироза и чернодробна недостатъчност.

Честотата на ПБЦ е 2-15/100 000. В някои области достига до 42/100 000. 95% от пациентите са жени. У нас броят на пациентите се движи между 1000- 1500 случая. По данни на НЗОК за годишния брой болни по заболявания, включени в Наредба 38 за 2014 г, са отчетени 1143 ЗЗОЛ с ПБЦ.

Времето на прогресия до чернодробна недостатъчност варира значително при отделните случаи. Понастоящем 50-60% от пациентите са без симптоми при поставяне на диагнозата и заболяването най-често се открива при случайно установена холестаза и наличие на антимитохондриални антитела (АМА) или при изследване по повод на друго заболяване. Средната преживяемост след поставяне на диагнозата е 16 г. за безсимптомните пациенти и 7.5 г. за симптомно проявените случаи.

Характерни за ПБЦ са следните прояви: умора, сърбеж, портална хипертония, метаболитна костна болест, ксантоми, малабсорбция на мастноразтворими витамини, уроинфекции, както и развитие на неоплазия. В над 80% от случаите с ПБЦ се открива съпътстваща автоимунна болест (табл.19).

Таблица 19. Съпътстващи автоимунни заболявания при ПБЦ

Тиреоидна дисфункция	Глутенова ентеропатия
Системна склероза	Улцерозен колит
Ревматоиден артрит	Трансверзален миелит
Синдром на Sjogren	Сирингомиелия
Синдром на Raynaud	Автоимунна хемолитична анемия
CREST-синдром	Артериит на Takayasu

Създадени са различни прогностични модели на ПБЦ (табл. 20). Основен прогностичен фактор е нивото на серумния билирубин, значение имат и наличието на цироза, възрастта и нивото на албумина. Серумният билирубин може да се използва като индикатор за извършване на трансплантация.

Таблица 20. Прогностични модели на ПБЦ.

Модел	Възраст	Кървене от варици	Асцит	Билирубин	ПИ	Хепато-мегалия	Фиброза/ Цироза	Холестаза	ХМ	Албумин
Европа	+			+			+	+		+
Mayo	+		(+)	+	+					+
Yale	+			+		+	+			
Australia	+			+						+
Glasgow	+	+	+	+			+	+	+	
Oslo		+		+						
Royal Free	+		+	+						+

При рязко повишение на билирубина, освен прогресия на ПБЦ, следва да се имат предвид и други причини – синдром на Gilbert, сепсис, бременност, прием на орални контрацептиви, хормонална заместителна терапия, холедохолитиаза, нелекувано заболяване на щитовидната жлеза, хемолиза и токсично чернодробно увреждане.

При поява на асцит, чернодробна енцефалопатия и некоригирума с вит. К коагулопатия, последващата прогресия на заболяването е бърза.

2.2. ДИАГНОЗА НА ПБХ

Основава се на доказването на интрахепатална холестаза в съчетание със специфичните за заболяването АМА и характерна хистологична картина.

Ранните биохимични маркери включват повишена серумна ALP (алкална фосфатаза) и гамаглутамилтранспептидаза (GGT), последвана от конюгирана хипербилирубинемия в по-напреднали стадии. Холестазата се счита за хронична ако продължи > 6 месеца, класифицира се като интрахепатална или екстрахепатална и включва хепатоцелуларни и холангиоцелуларни форми на нарушено образуване на жлъчка. В клиничната практика, чернодробният произход на повишената серумна ALP обикновено се подкрепя от едновременно повишаване на серумната GGT и/или конюгирания билирубин.

Използва се следният диагностичен алгоритъм: При налично повишение на АФ и ГГТ се извършва ултразвуково изследване на черния дроб. Ако не се установи билиарна обструкция, се изследват АМА в серума. Изследването е позитивно при титър поне 1:40. Чувствителността и специфичността на АМА са над 95%. Допълнителна характерна находка е повишението на IgM в серума в случаите без ЧЦ.

Образно-диагностични и други методики

Магнитно-резонансната холангиопанкреатография (MRCP) при холестатични пациенти е безопасен и точен метод за изобразяване на интра- и екстрахепаталното жлъчно дърво. Откриването на интра- и/или екстрахепатални стенози и дилатации на жлъчните пътища е от съществено значение за разграничаване на първичен или вторичен склерозиращ холангит.

Ендоскопска ултрасонография (EUS) е клинично еквивалентно на MRCP при откриване на камъни и лезии в жлъчните пътища, причиняващи екстрахепатална обструкция, особено на дисталния жлъчен канал.

Оценката на чернодробната фиброза чрез **еластография,** както и използването на прогностични скали като GLOBE и UK-PBC, подпомагат стратификацията на дългосрочния риск и оптимизират избора на терапевтична стратегия при пациенти с ПБХ.

Чернодробна биопсия

Чернодробна биопсия трябва да се извърши, когато диагностичните стъпки, обобщени по-горе, не установят причина за хронична интрахепатална холестаза. Биопсия с адекватно качество трябва да съдържа поне 11 портални полета. При наличие на типични симптоми, интрахепатална холестаза и позитивни АМА, не е задължително да се извършва чернодробна биопсия, за да се постави диагноза.

Хистологичното или неинвазивното изследване чрез ехографска еластография остава важно за определяне стадия на заболяването, прогнозата и вида на лечението.

Съществуват 4 хистологични стадия (табл. 21):

Таблица 21. Хистологични стадии на ПБХ.

I стадий	Представлява портален хепатит с грануломатозна деструкция на жлъчните каналчета. Налице са вакуолизация и пикноза на епителните клетки, като често некротичните каналчета са разположени в центъра на големи грануломоподобни лезии, състоящи се от хистиоцити, лимфоцити, плазмоцити, еозинофили и понякога гигантски клетки. Това са т.нар. флоридни дуктусови лезии при ПБЦ. Инфилтратът не нарушава граничната ламела.

II стадий	Представлява перипортален хепатит и пролиферация на жлъчните каналчета. Част от порталните пространства фиброзират. Възпалителният инфилтрат навлиза в перипорталния паренхим, в порталните пространства не се наблюдават нормални жлъчни каналчета, а само атипични нагънати жлъчни структури без отчетлив лумен. Перипорталните хепатоцити са вакуолизирани и обградени от пенести макрофаги – формират се т.нар. билиарни piece-meal некрози.
III стадий	Наличие на bridging-некрози и фиброзни септи, свързващи отделните портални пространства.
IV стадий	Цироза.

При биопсичното изследване е възможно да се установят едновременно промени, характерни за различни стадии. Значение има най-тежкият. Терминът дуктопения означава липса на интерлобуларни жлъчни канали в поне 50% от порталните пространства.

Пациентите в I и II стадий са по-висока преживяемост, отколкото пациентите в III и IV стадий. Освен това пациентите в I и II стадий са с доказана полза от лечение с УДХК.

При малка част от пациентите с типични за болестта клинични, биохимични и хистологични прояви, в серума не се установяват АМА и тази форма на болестта се определя като АМА-негативна ПБЦ (автоимунен холангит). При АМА-негативната ПБЦ може да се позитивират АНА и АГМА в серума, по-често се наблюдава повишение на IgG и по-рядко на IgM. АМА-негативната ПБЦ не се различава по начин на протичане, прогноза и повлияване от лечението от класическата ПБЦ.

Рядко се наблюдава наличие на АМА в серума при липса на повишение на АФ. С течение на времето тези пациенти също развиват холестаза и симптоми. Подобни случаи изискват своевременна хистологична оценка и проследяване на биохимичните показатели поне веднъж годишно.

Съображения при поставяне на диагнозата и определяне на стадия на заболяването

Необходимо е осъществяване на специализираните лабораторни и имунологични изследвания,извършване на чернодробна биопсия, Doppler-ехографска оценка на порталната система, горно-ендоскопско изследване за установяване на варици на хранопровода, стомаха и портална хипертензивна гастропатия. При липса на варици се извършва горна ендоскопия на интервали, не по-дълги от 3 години. Необходима е и диагностика на усложненията на ПБЦ – метаболитна костна болест, малабсорбция на мастноразтворими витамини, уроинфекции, хепатоцелуларен карцином (HCC), хепатопулмонален синдром и други.

Измерване на чернодробната плътност при стратифициране стадия на заболяването.

Измерване на чернодробната плътност (LSM), оценено чрез вибрационно-контролирана транзиентна еластография (VCTE), е доказано като един от най-надеждните неинвазивни параметри за откриване на цироза или тежка фиброза при пациенти с ПБХ. Освен това, стойностите на LSM > 9,6 kPa са свързани с 5-кратно повишен риск от чернодробна декомпенсация, чернодробна трансплантация или смърт. Прогресивно влошаващ се LSM показва по-висока индикативност от самия LSM при прогнозиране на резултатите при пациентите, което предполага, че LSM може да се използва като сурогатен маркер за прогресия на PBC.

2.3. Лечение на ПБЦ

Цели на терапията при ПБХ

Съвременният подход към лечението на ПБХ е **проактивен и индивидуализиран**, с фокус върху:

Бързо постигане на нормални серумни показатели – включително ALP, билирубин и други чернодробни тестове, които прогностично корелират с прогресията на заболяването.

Подобряване на качеството на живот – контрол на симптоми като сърбеж и умора, които влияят на ежедневната функционалност и придържането към терапията.

Превенция на прогресия към терминално чернодробно заболяване – чрез ранна идентификация на пациенти с непълен отговор към първа линия терапия и своевременно прилагане на терапии от втора линия.

2.3.1. Специфично лечение. **Първа линия на терапия**

Лечението с УДХК увеличава транспорта на вътреклетъчните жлъчни киселини (ЖК) в каналикулите, редуцира вътреклетъчното съдържание на хидрофобни ЖК и може да има цитопротективен ефект върху клетъчните мембрани при ПБЦ и първичен склерозиращ холангит (ПСХ). Възможно е и имуномодулаторно действие. Лечението с УДХК при ПБЦ води до подобрение на биохимичните показатели на холестазата – билирубин, АФ, ГГТ, холестерол. Може да повлияе сърбежа и развитието на варици на хранопровода. Забавя хода на заболяването при пациентите в I и II стадий на ПБЦ. Ефектът при напредналите стадии не е сигурен. Прилага се в доза 13-15 mg/kg/24 ч. в един или няколко приема. Влиянието върху преживяемостта и нуждата от трансплантация е отчетлива при продължително лечение (поне 4 години). Поносимостта на УДХК е много добра.

Не всички пациенти се повлияват от лечението. Приложението й през третия триместър на бременността е безопасно. Няма достатъчно данни за безопасността й през първия триместър. При резистентност към лечение с УДХК възможни причини са нередовен прием на медикамента, overlap-синдром АИХ-ПБЦ, както и формиране на артериопортална фистула след чернодробна биопсия.

При неповлияване от монотерапия с УДХК, в съображение влиза комбинирането й с Colchicin, Methotrexate, кортикостероиди, Azathioprine, Cyclosporin, както и лечение с Tamoxifen. Няма клинични доказателства, които да подкрепят рутинната употреба на изброените медикаменти като втора линия терапия в комбинация с УДХК при ПБХ. На този етап няма достатъчно данни, за да се препоръча имуносупресивна терапия при ПБЦ.

Чернодробната трансплантация представлява единствената потенциално животоспасяваща терапевтична опция при пациенти с ПБХ в краен стадий на чернодробна болест или при такива, които прогресират въпреки оптимална медикаментозна терапия, включително УДХК и/или втора линия лечение. 5-годишната преживяемост след ЧТ по повод на ПБЦ надвишава 80%. При повишение на билирубина над 80 mcmol/l, развитие на усложнения на чернодробното заболяване или значително влошаване на качеството на живот, пациентите следва да бъдат включени в листа на чакащите за ЧТ (табл. 22 и 23).

Серумен билирубин > 180 m cmol/l за повече от 6 месеца при холестатично чернодробно заболяване (> 50 mcmol/l при нехолестатично чернодробно заболяване) Серумен албумин 30g/l Резистентен асцит Спонтанен бактериален перитонит Чернодробна енцефалопатия Прогресираща мускулна слабост Рецидивираща хеморагия от варици Развитие на хепатоцелуларен карцином Неовладяем сърбеж Прогресираща остеопения Хепатопулмонален синдром MELD score >15

Таблица 22. Показания за извършване на трансплантация при хронично паренхимно заболяване на черния дроб

Таблица 23. Противопоказания за ЧТ

Екстензивна портална и мезентериална тромбоза Активна бактериална, гъбична или вирусна инфекция Извънчернодробна първична неоплазма Екстериоризирал първичен чернодробен карцином Холангиокарцином* Сериозно извънчернодробно заболяване (сърдечно, белодробно, неврологично), възпрепятстващо успешната ЧТ или рехабилитацията

*Възможно е комбинирано лечение с химиотерапия, лъчелечение и ЧТ

2.3.2. Специфично лечение втора линия на терапия

Пациентите с неоптимален биохимичен отговор към УДХК са с повишен риск от прогресия на заболяването и следователно изискват оценка за назначаване на терапия от втора линия.

Биохимичният отговор към УДХК традиционно се оценява след 12 месеца лечение, според повечето утвърдени критерии, въпреки че някои данни

показват, че оценката на 6 месеца притежава сходна прогностична стойност. Неадекватен биохимичен отговор към УДХК се наблюдава при 25% до 50% от пациентите в повечето проследени кохорти, в зависимост от това кои дефиниции са използвани. Пациенти, които не могат да толерират или са с недостатъчен отговор към терапията с УДХК, отговарящ на възприети критерии имат по-лоша преживяемост без чернодробна трансплантация и повишена честота на хепатоцелуларен карцином, което ги поставя сред кандидатите за втора линия терапия.

Серумните чернодробни тестове предоставят не само базова диагностична, но също така дават представа за продължаващия риск от прогресия на заболяването по време на лечението. Оценката на биохимичния отговор се основава основно на стойностите на алкалната фосфатаза (ALP) и билирубина след 6 или 12 месеца УДХК терапия, които остават най-валидирани предиктори за дългосрочен изход.

Критерии, използвани за оценка на отговора към лечението с УДХК:

Сред множеството дефиниции за терапевтичен отговор, критериите Paris II и POISE са най-добре валидирани и широко използвани. Те са приложими съответно при пациенти с ранен ПБХ (стадий I–II) и с напреднал ПБХ (стадий III–IV).

Париж II: Пациент се счита за отговарящ на лечението, ако след 12 мес. лечение с УДХК отговаря на следните условия: алкална фосфатаза (ALP) ≤ 1,5 х ГГР (горна граница на нормата, ULN), AST (аспартат аминотрансфераза) ≤ 1,5х ГГР и нормален билирубин (≤ 1 mg/dL или 1х ГГР)

POISE Критерии: След 12 мес. лечение с УДХК отговаря на следните условия: ALP <1,67 × ГГН и Общ билирубин < 1 Х ГГН и намаление на ALP с ≥15% от изходното ниво (последното при някой варианти).

Натрупващи се данни показват, че стойности ALP ≥ 1,5 × ГГН още след 6 месеца лечение с УДХК могат да индикират висок риск от неадекватен биохимичен отговор и да подкрепят ранното обсъждане на терапия от втора линия.

Специфичната **Втора линия терапия**, показана при ПБХ е:

Seladelpar като агонист на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор (PPAR), със специфичен PPAR-делта агонизъм.

Seladelpar е показан за лечение на първичен билиарен холангит в комбинация с УДХК (ursodeoxycholic acid, UDCA) при възрастни, при които отговорът към УДХК самостоятелно е недостатъчен, или като монотерапия при пациенти с непоносимост към УДХК.

PPARδ е нуклеарен рецептор, който се експресира в черния дроб и други тъкани. Активирането на PPARδ намалява синтеза на жлъчни киселини в черния дроб чрез зависимо от фибробластния растежен фактор 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21) потискане на CYP7A1, основният ензим за синтеза на жлъчни киселини от холестерол, и чрез намаляване на синтеза и абсорбцията на холестерол. Тези действия водят до по-ниска експозиция на жлъчни киселини в черния дроб и понижават нивата на циркулиращата жлъчка.

Дозировка: Препоръчителната доза Seladelpar е 10 mg веднъж дневно.

Специални популации:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата Seladelpar при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с ПБХ с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A).

Безопасността и ефикасността на Seladelpar не са установени при пациенти с ПБХ с умерено тежка (Child-Pugh B) или тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане Обмислете прекратяване на Seladelpar ако при пациента е налице прогресиране на чернодробното увреждане до умерено тежка степен. Не се препоръчва употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане

Резултатите за ефективност, посочени в регистрационното проучване на Seladelpar показват нормализиране на ALP в 25% срещу 0% в групата на плацебо и на композитен биохимичен отговор в 62%. За композитен биохимичен отговор се счита: намаляване на ALP <1,67х ГГР (ULP – горна граница на нормата), понижение на ALP ≥15% и общ билирубин ≤1,0 х ГГР. В допълнение има намаляване на ALT, GGT, триглицериди и LDL-C.

При проследяване на 30-ти месец в РКИ се отчитат: нормализиране на ALP при 41% от пациентите, средно намаление на ALP с 42% и 81% композитен биохимичен отговор.

Seladelpar е с добра поносимост, сходна с плацебо и показва намаляване на сърбежа по NRS (цифрова оценъчна скала) с 3,3 пункта спрямо изходните стойности до 6-ти месец. Овладяването на тази симптоматика е от съществено значение и повлиява придържането на пациента към терапията.

1.3.1.Лечение на усложненията

Сърбежът се овладява с Cholestyramine 4-16 g/24 ч, приети преди и след закуска. Алтернатива е Rifampicin 2-3х150 mg/24 ч. Допълнителни възможности са прием на Naltrexone, ултравиолетово облъчване, плазмафереза, екстракорпорална албуминова диализа. При неовладяем сърбеж е показана ЧТ.

Sicca-синдромът изисква третиране на ксерофталмията и ксеростомията, улесняване на преглъщането и лубрикация при диспареуния.
Синдромът на Raynaud се третира с калциеви антагонисти.

Остеопорозата се оценява чрез изследване на минералната костна плътност при поставяне на диагнозата ПБХ и след това на 2-годишни интервали. Необходим е прием на 1500 mg калций и 1000 UI вит. D дневно, увеличаване на двигателната активност и излагането на слънце. При жени с ПБХ в менопауза се прилага трансдермална хормонална заместителна терапия. По-тежките форми са индикация за лечение с бифосфонати. Тежко проявената остеопороза е индикация за ЧТ, дори и при липса на чернодробна недостатъчност.

Корекция на дефицита на мастноразтворими витамини се извършва при хипербилирубинемия. При коагулопатия в резултат на дефицит на вит. К, се прилага парентерално вит. К 10 mg ежемесечно.
Радикалното лечение на HCC включва трансплантация, резекция и локална аблация.

2. ПЪРВИЧЕН СКЛЕРОЗИРАЩ ХОЛАНГИТ (ПСХ)

2.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Първичният склерозиращ холангит (ПСХ) е хронично холестатично заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с възпаление на интра- и екстрахепаталните жлъчни пътища, което води до фиброза. Терминът "първичен" има за цел да отличи ПСХ от случаите с известна причина, означавани като вторичен склерозиращ холангит (табл. 24). Терминът "склерозиращ" отразява индурацията на жлъчните пътища, възникнала в резултат на възпалението и фиброзата. Терминът "холангит" подчертава патологичния субстрат на възпалителни промени на жлъчните пътища, а в клиничен аспект обозначава епизодите на иктер, коремна болка и фебрилитет. Заболяването може да ангажира екстра- и интрахепаталните жлъчни пътища (класически ПСХ), само малките вътречернодробни жлъчни канали

(перихолангит) или само големите интрахепатални и екстрахепатални канали.

Таблица 24. Причини за вторичен склерозиращ холангит.

Холедохолитиаза
Травма
Исхемия
Интраартериална химиотерапия
Инфекции
Вродени аномалии

Честотата на заболяването е 6-13/100000. Мъжете заболяват 3 пъти по-често, средната възраст на заболелите е 30-40 г. У нас ПСХ е рядко срещан. Предполагаемият брой болни е около 200 човека.

ПСХ прогресира към билиарна цироза, портална хипертония, чернодробна недостатъчност и смърт, ако не се осъществи чернодробна трансплантация. Средната продължителност на живота е 9-12 г. след поставяне на диагнозата. Създадени са прогностични модели на заболяването, като прогностични фактори с най-голямо значение са възрастта, нивото на серумния билирубин, хистологичният стадий и наличието на спленомегалия (табл. 25).

Табл. 25. Прогностични модели при ПСХ.

Модел	Възраст	БР	ВЧЗ	Хепатомегалия	Спленомегалия	АФ	Хистология (стадий)	Hb
Mayo	+	+	+				+	+
King's	+			+	+	+	+	
Многоцентров	+	+			+		+	

БР – билирубин, ВЧЗ – възпалително чревно заболяване, АФ - алкална фосфатаза, Hb - хемоглобин

Около половината от болните нямат симптоми при диагностицирането (табл. 26). В над 70% от случаите има асоциирано възпалително чревно заболяване. Улцерозният колит (УК) при ПСХ често протича атенюирано в сравнение със случаите без ПСХ и това може да забави диагнозата му. При всички пациенти с ПСХ следва да се провежда колоноскопия и биопсии. Счита се, че ПСХ повишава риска от колонна дисплазия и карцином при пациенти с УК, особено в десния колон.

При 6-27% от пациентите с ПСХ се развива холангиокарцином, след което преживяемостта е до 6 месеца.

Таблица 26. Възможни клинични проявления на ПСХ.

1. Безсимптомно, с лабораторни отклонения
2. Хронична холестаза
3. Рекурентен холангит
4. Усложнения на хронично чернодробно заболяване
5. Случайна диагноза при лапаротомия
6. Неясно температурно състояние
7.Хеморагия от перистомални варици след проктоколектомия по повод на улцерозен колит
8. Стеаторея и отслабване на тегло поради панкреасна екзокринна недостатъчност или глутенова ентеропатия
9. Съчетание на улцерозен колит с автоимунен хепатит, който не отговаря на конвенционално лечение

2.2. ДИАГНОЗА

Основава се на клинични (табл. 27), биохимични (табл. 28) и рентгенологични критерии. Необходимо е да се изключи вторичен склерозиращ холангит. В диференциалната диагноза влизат още и ПБЦ, АИХ, overlap ПСХ/АИХ и идиопатичната адултурна дуктопения. С голяма стойност е установяването на възпалително чревно заболяване.

Таблица 27. Симптоми при ПСХ.

Умора Сърбеж Иктер Отслабване на тегло Фебрилитет	Хепатомегалия Спленомегалия Хиперпигментация Ксантоми

Таблица 28. Лабораторни промени при ПСХ

Изследване	Патологичен резултат (%)
АФ в серума	99
Аминотрансферази в серума	95
Билирубин в серума	65

Албумин в серума	20
Протромбинов индекс	10
Мед в серума	50
Церулоплазмин в серума	75
Мед в урината	65
ANCA	70

Дефинитивната диагноза изисква провеждане на ендоскопска ретроградна холангиография (ЕРХ) или магнитнорезонансна холангиография (МРХ). Възможни са следните находки: 1. Дифузно пръснати множествени ануларни стриктури на жлъчните пътища, между които каналите са нормални или леко разширени. 2. Къси стриктури, наподобяващи пристягане на жлъчния канал в определен участък. 3. Дивертикулоподобни разширения.

Доминантните стриктури представляват стенози, чийто лумен не надвишава 1.5 mm за общия жлъчен канал и 1.0 mm за десния и левия d. hepaticus. Развиват се при 15-20% от пациентите. В 15% от случаите се наблюдават промени и в панкреасния канал, възможно е засягане на жлъчния мехур и d. cysticus.

Основните хистологични промени при ПСХ са перидуктална фиброза и възпаление; редуване на участъци с пролиферация на жлъчните канали и участъци с облитерация на каналите; дуктопения. При наличие на фибрознооблитериращ холангит диагнозата е сигурна. Поради нехомогенното засягане на паренхима, за да бъде надеждна хистологичната диагноза, се изисква биопсията да включва 10 портални пространства. Съветва се да се биопсират и двата чернодробни дяла. При сигурна диагноза от рентгенологичното изследване не е задължително да се извършва биопсия. Заболяването има 4 хистологични стадия, които имат значение за определяне на прогнозата:

I стадий - разширение на порталните пространства с перипортален хепатит и/или промени в жлъчните каналчета. Възможно е наличие на фиброза, непреминаваща граничната ламела.

II стадий – перипортална фиброза със или без възпаление, преминаващо граничната ламела, съпроводено от piece-meal некрози;

III стадий – септална фиброза и/или bridging-некроза IV стадий – билиарна цироза

Необходимо е да се диагностицират усложненията на ПСХ (табл. 29), съпътстващите заболявания (улцерозен колит, саркоидоза, глутенова ентеропатия) и техните усложнения. В стадирането на заболяването се включват и Doppler-ова оценка на порталната система, горна ендоскопия за установяване на варици на хранопровода, стомаха и портална хипертензивна гастропатия, brush-цитология и/или тънкоиглена биопсия от достъпните доминантни стриктури, позитронемисионна томография и изследване на CA 19-9 за скрининг на холангиокарцином.

Таблица 29. Усложнения на ПСХ.

Общи усложнения	Специфични усложнения
Чернодробна недостатъчност	Доминантни стриктури
Портална хипертония	Холе/холедохолитиаза
Чернодробна остеодистрофия	Перистомални варици
Стеаторея, малабсорбция на мастно-разтворими витамини	Холангиокарцином

2.3. ЛЕЧЕНИЕ НА ПСХ

2.3.1. Лечение на заболяването

Към настоящия момент не съществува ефективно лечение на ПСХ. Опитите за имуносупресия с methotrexate, azathioprin, cyclosporin, както и лечението с colchicin и кортикостероиди, вкл. и локално приложени, не водят до отчетлив ефект. Ролята на

tacrolimus не е установена. Ниските дози УДХК са неефективни.

Има данни, че високи дози УДХК (20-25 mg/kg/24 ч.) подобряват биохимичните промени и може да редуцират холангиографската находка и фиброзата. Освен това, има съобщения, че лечението с УДХК намалява честотата на колонната дисплазия и рака на колона при съпътстващия улцерозен колит. Комбинираното лечение на доминантните стриктури с балонна дилатация и УДХК може да подобри преживяемостта. Лечението с УДХК 500-750 mg/24 ч. в комбинация с prednisolone 1 mg/kg дневно и azathioprin 1-1.5 mg/kg дневно може да повлияе благоприятно биохимичните промени и хистологичната находка.

Чернодробната трансплантация е с много добри резултати при ПСХ - петгодишната преживяемост е около 80%. Показанията за ЧТ са посочени в раздела за ПБЦ. Негативно влияние върху преживяемостта оказват наличието на УК, предшестващи коремни операции, наличието на асцит, повишеният креатинин и наличието на холангиокарцином. Случаите, усложнени с клинично проявен холангиокарцином, имат 33% едногодишна и 0% 5- годишна преживяемост. При клинично непроявен холангиокарцином, открит случайно при ЧТ, петгодишната преживяемост е както при случаите без холангиокарцином. Преживяемостта при холангиокарцином може да се увеличи при комбиниране на ЧТ с химиотерапия и лъчелечение.

Проктоколектемията, индицирана от протичането на улцерозния колит, не повлиява хода на ПСХ.

2.3.2. Лечение на усложненията

Доминантните стриктури се третират с ендоскопска балонна дилатация или временно ендоскопско протезиране в центрове с достатъчно голям опит. Алтернатива са назобилиарният дренаж и трансхепаталната дилатация.

Случаите с рекурентен холангит без доминантни стриктури изискват антибиотично лечение, а при чести рецидиви е индицирана антибактериална профилактика. Асцендиращият бактериален холангит е рядък, ако не са извършвани хирургични намеси върху жлъчната система.

Съпътстващата холедохолитиаза се третира ендоскопски.

Лечението на сърбежа, стеаторея та, дефицита на мастноразтворими витамини и на остеопеничната костна болест се провежда както при другите хронични холестатични състояния.

3. ВАРИАНТНИ СИНДРОМИ НА АВТОИМУННИТЕ ЧЕРНОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Съществуват вариантни форми на основните автоимунни чернодробни болести, които имат смесен (хепатитен и холестатичен) биохимичен и хистологичен профил. Те могат да съчетават белези на АИХ с ПБЦ (вкл. и АМА-негативна) и на АИХ с ПСХ, и се обозначават като overlap-синдроми. Около 10% от пациентите с автоимунни чернодробни болести имат overlap-синдром. Без лечение тези случаи обикновено прогресират към цироза и чернодробна недостатъчност. Понастоящем все още не е постигнато стандартизиране на диагностичните критерии на overlap-синдромите. Няма единно становище и дали състоянието, съчетаващо белези на АИХ с хроничен С хепатит, също представлява overlap-синдром.

Освен описаното едновременно присъствие на белези на две автоимунни заболявания, при част от пациентите с автоимунна чернодробна болест може да се наблюдава и преход от едно заболяване към друго. Тези състояния се означават като “променяща се диагноза”.

Съществува и некласифицирано възпалително заболяване на черния дроб, което се обозначава като криптогенен хроничен хепатит.

3.1. Overlap-синдроми

3.1.1. АИХ/ ПБХ overlap-синдром.

Наблюдава се при 8-10% от пациентите с АИХ и при 9-10% от пациентите с ПБХ. Съществува в 2 варианта – с предоминиране на хистологичните критерии за АИХ и с предоминиране на хистологичните критерии за ПБХ. Характерната констелация при този синдром е повишение на серумните аминотрансферази, наличие на холестаза, повишение на IgG и IgM, позитивни АМА-М2 и хистологична картина, съвместима с АИХ, която включва умерен или тежък interface-хепатит. Предлага се диагнозата да се поставя при наличие на 2 от 3 критерия за ПБХ в съчетание с 2 от 3 критерия за АИХ (табл. 30).

Таблица 30. Диагностични критерии за АИХ/ПБЦ overlap-синдром.

Критерии за ПБХ	Критерии за АИХ
1. АФ >2х ГРГ или ГГТ >5х ГРГ	1. AlT > 5х ГРГ
2. Позитивни АМА	IgG >2х ГРГ или позитивни АГМА*
3. Флоридни дуктусови лезии	2. Портално и перипортално лимфоцитно възпаление и умерено или силно изразени перипортални лимфоцитни piece-meal некрози, еквивалентни на interface-хепатит

*АНА се установяват често в серума на болни с ПБХ и не са маркер за Overlap-синдром.

Лечението на синдрома може да започне с УДХК (табл. 31). При липса на адекватен биохимичен отговор, се добавя Prednisone. При нужда от дълготрайна имуносупресия може да се включи Azathioprin. При контраиндикации за лечение с кортикостероиди (тежка остеопороза, лабилен диабет, артериална хипертония, глаукома), УДХК се комбинира само с Azathioprin. При значително преобладаваща хепатитна компонента лечението може да започне с Prednisone за 3-6 месеца и при липса на отговор да се смени с УДХК или да се комбинира с УДХК.

Таблица 31. Фармакологично лечение при АИХ/ ПБХ – overlap

Монотерапия с УДХК 13-15 mg/kg дневно
Монотерапия с Prednisone 20 mg дневно за 3-6 месеца
УДХК + Prednisone 10-15 mg дневно
УДХК + Prednisone + Azathioprin 50-100 mg дневно
УДХК + Azathioprin

При резистентни случаи е възможно добро повлияване от Cyclosporin.
При крайния стадий на чернодробното заболяване средство на избор е чернодробната трансплантация.

Разновидност на АИХ/ ПБХ overlap-синдрома представлява съчетанието на АИХ с АМА-негативна ПБЦ (автоимунен холангит). В част от случаите се касае за променяща се диагноза. Лечебният подход при този вариант е начална монотерапия с УДХК и при непълен отговор – комбиниране с кортикостероиди.

3.1.2. АИХ/ПСХ overlap-синдром

Синдромът обхваща 2-6% от всички случаи с автоимунно чернодробно заболяване. Наблюдава се в 6-7% от случаите с АИХ и при 2-8% от случаите с

ПСХ. Засегнати са предимно деца и млади хора, при които се установяват клинични, биохимични, имунологични и хистологични белези на АИХ паралелно с холангиографски (ЕРХ, МРХ) и хистологични белези на ПСХ (табл. 32). Хронологичната дисоциация между биохимичната находка от една страна и радиологичната и хистологичната от друга страна, не е рядкост.

Таблица 32. Критерии за АИХ/ПСХ overlap-синдром

Критерий	Честота (%)
ЕРХ и МРХ белези, съответстващи на ПСХ	
Хистология на ПСХ и (по-рядко) на АИХ	
Съчетание с възпалително чревно заболяване	35-80%
Повишение на IgG	60%
Позитивни АНА, АГМА, pANCA	АНА и АГМА (+) в общо 22%
Повишение на АФ, ГГТ, АсТ и/или АлТ	При 50% от децата АФ е нормална

Като синоним на синдрома е предложен терминът автоимунен склерозиращ холангит. Пациентите с този синдром по-често имат възпалително чревно заболяване и позитивни ANCA в серума в сравнение с пациентите с АИХ.

Няма утвърдено лечение за АИХ/ПСХ. Използва се УДХК в доза 15-20 m g/kg дневно. Възможна е комбинация на УДХК с имуносупресия. Кортикостероидите са подходящи като начална монотерапия само при част от болните и при липса на ефект се заменят с УДХК. Независимо от провежданото лечение, при повече от 30% от пациентите се достига до трансплантация или леталитет от чернодробна недостатъчност.

3.1.3. Съчетание между АИХ и хроничен С хепатит.

При пациентите с хроничен С хепатит в 65% от случаите се откриват АНА, АГМА и антитиреоидни антитела и в 7% анти-LKM1 в нисък титър. От друга страна, при пациентите с АИХ и хипергамаглобулинемия в много случаи е налице фалшиво-позитивна реакция за анти-HCV и негативна HCV-РНК в серума при изследване с PCR.

Пациентите с АИХ и фалшиво-позитивни анти-HCV се лекуват с конвенционалните режими при АИХ.

Пациентите с позитивна HCV-РНК и автоантитела в нисък титър провеждат антивирусно лечение. Необходим е стриктен клиничен и лабораторен контрол на лечението, тъй като интерферонът може да изостри автоимунния хепатит или да активира извънчернодробна автоимунна болест.

При случаите със съчетание на хроничен С хепатит и отчетливи белези на АИХ (млади жени, висок титър на АНА, АГМА или анти-LKM1 поне 1:320, хипергамаглобулинемия, анамнеза за извънчернодробна автоимунна болест и хистологична картина на автоимунен хепатит) в съображение влиза имуносупресивна терапия. Необходим е строг клиничен и лабораторен контрол поради риска от активиране на вирусната репликация.

3.2. Променяща се диагноза

В редки случаи, след дълготрайно протичане на една автоимунна чернодробна болест, е възможно в рамките на няколко месеца тя да придобие белезите на друго автоимунно заболяване. Касае се за преход на ПБЦ в АИХ или за преминаване на АИХ към ПСХ. С оглед на тази възможност е необходимо пациентите с автоимунна чернодробна болест да се проследяват на кратки интервали за установяване на подобен преход и своевременна промяна на лечението.

3.3. Криптогенен хроничен хепатит

Терминът отразява невъзможността с наличните методи да се открие серологичен маркер на заболяването. Този вид хепатит има клинични, лабораторни и хистологични белези на АИХ, но не се откриват автоантитела. Пациентите с криптогенен хепатит навлизат в ремисия чрез кортикостероидно лечение и релапсират след прекратяването му също както и пациентите с АИХ.

Лечението при пациентите с криптогенен хепатит се провежда аналогично на АИХ. Решение за започването му се взима при наличие на биохимични (аминотрансферази, гамаглобулини, билирубин) и хистологични белези за изразено възпаление.

Следва да се прави разграничение между криптогенен хроничен хепатит и криптогенна цироза, която се лекува симптоматично или чрез трансплантация.

XII. ГЕНЕТИЧНИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ

1. БОЛЕСТ НА WILSON

1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Болестта на Wilson е автозомно рецесивно наследствено заболяване, разпространено по целия свят. Дължи се на мутации в ATP7B гена в хромозома 13. Открити са над 500 мутации, като 380 от тях имат потвърдена патогенетична роля. ATP7B генът кодира синтеза на специфичния трансмембранен белтък - Р-тип АТФ-аза в апарата на Golgi на хепатоцитите. Той е отговорен за трансмембранния транспорт на медния йон към жлъчните каналчета и включването му в апо-церулоплазмина за синтеза на функционален церулоплазмин.

Нарушената (намалена) екскреция на мед с жлъчката (основен път за отделяне от организма) води до натрупване на мед в таргетните тъкани, особено в черния дроб и мозъка. Възникват разнообразни клинични прояви, най-важните от които са чернодробно заболяване /цироза, невро-психични нарушения, пръстен на Kayser–Fleischer в мембраната на Descemet на корнеята, както и остри епизоди на хемолиза, често свързана с остра чернодробна недостатъчност.

Заболяването е рядко, но през последните години се открива по-често. Хетерозиготното носителство е 1/90–150 възрастни лица с неврологични симптоми, а честотата е съответно 1/30000 души (до ~ 30 души на 1 000 000 население). По данни на НЗОК през 2014 г. у нас са регистрирани 141 болни на лечение с D-penicillamine.

Клинична изява може да възникне във всяка възраст, но най-често между 5 и 35 г. В около 3% от пациентите симптомите на заболяването се появяват след 40 г.

Най-младият регистриран пациент с цироза е тригодишен, а най-възрастните - на 80 г.

Клинична изява

Различават се три основни форми на болестта: безсимптомна (пресимптоматична), която се открива при профилактични изследвания или фамилна консултация (семеен скрининг); чернодробна и извънчернодробна - на първо място неврологична или невро- психиатрична.

Чернодробното засягане може да се прояви в различна форма – от асимптомно протичане, с единствено биохимични промени до декомпенсирана чернодробна цироза с всичките й усложнения или до фулминантен хепатит, придружен понякога от Coombs-негативна хемолитична анемия и остра бъбречна недостатъчност (до 95% летален изход).

Първа проява на болестта на Wilson могат да бъдат и най-различни неврологични, поведенчески или психиатрични симптоми. Може да се наблюдават тремор, контрактури, дизартрия, афония, сиалорея, които може да доведат до тежко инвалидизиране на пациентите. При около 1/3 от пациентите първите белези за заболяването са психиатрични проблеми.

По-рядко се наблюдава бъбречно засягане (аминоацидурия и нефролитиаза, нефрокалциноза), кардиомиопатия, панкреатит, безплодие или спонтанни аборти.

1.2. ДИАГНОЗА

1. Критерии за поставяне на диагноза

Клинични прояви: чернодробни, неврологични и други.

- Пръстен на Кайзер-Флайшер: отразява натрупването на мед в Десцеметовата мембрана (преглед от опитен офталмолог)

Лабораторни показатели:

- Изследване на трансаминази, холестазни ензими, общ и директен билирубин, протромбиново време. Нормални стойности на „чернодробните" показатели не изключват болест на Wilson.
- Кръвна картина: за изключване на анемия или хиперспленен синдром.
- Изключване на хемолиза: ретикулоцити, хаптоглобин.
- Нисък церулоплазмин – под 0,1 g/ l при 90% от пациентите с Wilson, нормалните стойности не изключват диагнозата. Ниски стойности може да се намерят и при пациенти с автоимунен хепатит, тежка чернодробна недостатъчност, глутенова ентеропатия, ацерулоплазминемия, както и при хетерозиготи, които нямат повишено натрупване на мед. По-високи може да са нивата при възпаление (острофазов белтък) или при повишение нивата на естрогени.
- Серумна мед: обикновено е намалена; нивото може да е увеличено при остра чернодробна недостатъчност дължаща се на болестта на Wilson поради рязкото й освобождаване от хепатоцитите.
- Екскреция на мед в 24 часова урина: използва се в диагностиката и при мониториране ефективността на лечението. При нелекувани пациенти отразява нивата на несвързаната с церулоплазмин мед. Тестът не е приложим при пациенти с бъбречна недостатъчност. Приема се, че при стойности над 1,6 μmol/ 24 часа (100 μg/ 24 часа) при нелекувани пациенти може да се постави диагноза. Следва да се отбележи, че до ~ 1/5 от пациентите, особено асимптоматични и деца, имат нива под тези стойности при появата на първите симптоми, ето защо куприурия над 0,64 μmol/ 24 часа, особено при асимптоматични деца, е характерна за заболяването. Интерпретацията на теста може да бъде неточна при наличие на други чернодробни заболявания (автоимунен хепатит, холестаза, остра чернодробна недостатъчност).
- Провокационен тест с (стандартизиран при деца): отчита се 24 часовата куприурия след прием на 500 мг D-Penicillamine в началото на D-Penicillamine събирането на диурезата и на 12 тия час. Стойности над 25 μmol/ 24 часа или увеличение x 5 в сравнение с изходната непровокирана куприурия говорят за наличие на болестта на Wilson.

Чернодробна биопсия с определяне на медно съдържание: извършването й с диагностична цел е необходимо, когато клиничната картина и неинвазивните тестове не позволяват да се определи диагноза. Служи за:

- Определяне степента на фиброза, наличие на стеатоза, допълнителна патология.
- Специфично оцветяване с родамин или орцеин: за натрупана в лизозомите мед.
- Количествено определяне на съдържанието на мед: стойности над 4 μmol/ g сухо тегло се приема за най-добрия биохимичен показател за наличие на болест на Wilson. Поради неравномерното натрупване на мед в черния дроб при напреднало заболяване при някои пациенти медната концинтрация може да бъде недооценена.

Генетичен анализ:

- Директна молекулярно-генетична диагноза: методът е трудоемък и бавен. Съществуват над 500 мутации, повечето пациенти са двойни хетерозиготи. Негативен резултат не изключва диагнозата.
- Алел-специфични сонди, единствено при намерена по-голяма честота на определена мутация в популацията.

- Семеен скрининг. Образни изследвания:
- Магнитно-резонансно изследване на главен мозък, при противопоказания компютърна томография.
- Ехография на коремни органи: белези за хронично чернодробно заболяване, портална хипертония.
- Фиброгастроскопия: изключване наличието на варици на хранопровода.

1.3. ЛЕЧЕНИЕ

Прогнозата на пациентите е отлична, когато лечение се започне при все още асимптоматични пациенти или когато диагнозата е поставена рано. Спонтанната еволюция при нелекувани болни е винаги фатална. Развитието на болестта е благоприятно, но индивидуално, при лекуваните симптоматични пациенти. Фулминантният хепатит, дължащ се на болестта на Wilson, е с фатално протичане и налага чернодробна трансплантация.

1.3.1. Специфично лечение:

Хелатори:

D-Penicillamine.

D-Penicillamine е референтният лекарствен продукт за лечение. Свързва медта в нетоксични комплекси, които се елиминират с урината. Индуцира синтеза на миталотионеини, белтъци които свързват медта. Дневната доза се повишава постепенно от 125 – 250 мг дневно с по 250 мг на 4 – 7 дни до достигане на 1000 – 1500 мг разделена на два или три приема, това намалява риска от влошаване на неврологичната симптоматика в началото му и подобряване поносимостта към лечението. Лекарството трябва да се приема час преди хранене поради инхибиране на абсорбцията му от храната. Необходимо е едновременно заместително лечение с пиридоксин (25 – 50 мг дневно).

– Ефективността на лечението се мониторира чрез изследване на 24 часова куприурия: в началото на терапията може да бъде над 16 μmol/ 24 часа, в хода на лечението 3 – 8 μmol/ 24 часа. При продължително лечение белег за ефективност е и стабилно клинико-лабораторно подобрение.

– Страничните ефекти са многобройни, включват: кожни реакции (пемфигус, пемфигоид, lichen planus, афтоиден стоматит), костно-мозъчна токсичност (тромбоцитопения, аплазия), нефротоксичност, lupus-like синдром (придружен с хематурия, протеинурия, позитивни антинуклеарни антитела), синдром на Goodpasture, миастения, полимиозит и др.

Triethylene tetramine dihydrochloride (Trientine dihydrochlorid)

Trientine dihydrochloride е еквивалентно наименование на **triethylene tetramine dihydrochloride** и се използва като международно непатентно име при лекарствените продукти.

Trientine 200 mg твърди капсули - всяка твърда капсула съдържа 300 mg Trientine dihydrochloride, еквивалентен на 200 mg Trientine.

Лечението трябва да бъде предприето само от лекари специалисти с опит в лечението на болестта на Wilson.

Дозировка

Началната доза обикновено отговаря на най-ниската препоръчителна доза и след това дозата трябва да се адаптира в съответствие с клиничния отговор на пациента.

Препоръчителната доза е 800-1 600 mg на ден, разпределени в 2 до 4 отделни приема. Препоръчителните дози Trientine са изразени в mg Trientine база (т.е. не в mg Trientine dihydrochloride сол).

Специални популации

Старческа възраст

Няма достатъчно клинична информация за Trientine, за да се определи дали съществуват разлики между отговора при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. Общо взето изборът на дозата трябва да се прави с повишено внимание, започвайки от долната граница на дозовия диапазон, препоръчителен за възрастни, и като се вземат предвид по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и съпътстващите заболявания или други лечения.

Бъбречно увреждане

Информацията при пациенти с бъбречно увреждане е ограничена. Затова препоръчителната доза при пациенти с бъбречно увреждане е същата както при възрастни.

Чернодробно увреждане

Информацията при пациенти с чернодробно увреждане е ограничена. Затова препоръчителната доза при пациенти с чернодробно увреждане е същата както при възрастни.

Пациенти, които имат предимно чернодробни симптоми

Препоръчителната доза при пациенти, които имат предимно чернодробни симптоми, е същата както препоръчителната доза при възрастни. Препоръчително е обаче пациентите, които имат чернодробни симптоми, да се наблюдават на всеки две или три седмици след началото на лечението с Trientine.

Пациенти, които имат предимно неврологични симптоми

Препоръките за дозата са същите както при възрастни. Въпреки това повишаването на дозата следва да бъде с умерено и с внимание, и да бъде адаптирано в съответствие с клиничния отговор на пациента, като например влошаване на тремора, тъй като пациентите могат да бъдат изложени на риск от неврологично влошаване в началото на лечението. Освен това е препоръчително пациентите, които имат неврологични симптоми, да се наблюдават на всеки една или две седмици след началото на лечението с Trientine до достигане на таргетната доза.

Педиатрична популация

Дозата е по-ниска от тази при възрастни и зависи от възрастта и телесното тегло. Дозата трябва да се адаптира в съответствие с клиничния отговор. В началото на терапията се използват 400 – 1 000 mg.

Деца < 5 години

Безопасността и ефикасността на Trientine при деца на възраст от 0 до 5 години все още не е установена.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода.

Важно Trientine да се приема на празен стомах, най-малко един час преди хранене или два часа след хранене, и най-малко с един час разстояние от приема на друг лекарствен продукт, храна или мляко.

Цинк: повлиява абсорбцията на медта в гастро-интестиналния тракт, индуцира ентероцитния металотионеин (ендогенен хелатор, който свързва медта и инхибира навлизането ѝ в порталното кръвообръщение). Препоръчва се постепено увеличаване на дозата с по 50 мг цинк седмично до достигане на 150 мг дневна доза, разделена на

три приема 30 минути преди хранене.

- Ефективността на лечението се оценява с биохимичното подобрение и 24 часова куприурия, която следва да е под 1,6 μmol/ 24 часа при стабилно лечение.
- Страничните ефекти включват: стомашно дразнене (свързано с използваната цинкова сол); имуносупресивен ефект (намаляване на левкоцитния хемотаксис); увеличаване на серумните липаза и/или амилаза, без клинични или образни белези за панкреатит.

Клиничното подобрение е бавно, наблюдава се най-малкото 3 до 6 месеца след започване на лечението. Поддържащото лечение трябва да продължи до живот, тъй като всяко влошаване при прекъсването му е потенциално необратимо, въпреки възобновяване приема на лекарствения продукт.

Лечението непременно трябва да продължи и по време на бременност, тъй като всяко прекъсване може да доведе до бързо влошаване. Дозите на лекарствените продукти биха могли да бъдат намалени при контрол на 24 часова куприурия.

1.3.2.Неспецифично лечение:

Фармакологично лечение на чернодробното заболяване: лечение и профилактика на кръвоизливи при наличие на портална хипертония (бета-блокери); диуретично лечение при наличие на отоци и асцит; др.

2. ИДИОПАТИЧНА ХЕМОХРОМАТОЗА

2.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Хемохроматозата представлява абнормно натрупване на желязо в паренхимните органи, причиняващо тяхното увреждане. Обикновенно с термина "хемохроматоза" се означава вродената, идиопатична хемохроматоза (ИХХ), за която се отнасят настоящите алгоритми. Вторичната хемохроматоза (или хемосидероза) е придобита в хода на други заболявания (хронични хемолитични анемии, сидеробластна анемия, състояния свързани със значителен парентерален прием на железни препарати, множество кръвопреливания и др.).

ИХХ се предава автозомно-рецесивно. Специфичният за населението на Западна и Северна Европа мутирал ген (HFE, който е свързан с главния HLA комплекс и чиято точкова мутация при ИХХ е Cys 282 Tyr) е относително рядък за България. Регистрирани са отделни болни. Генетичните отклонения, водещи по-често до ИХХ у нас още не са установени. Липсват надеждни данни за честотата на ИХХ в България. Социалната значимост на заболяването се обуславя от това, че то се развива клинически в трудоспособна възраст и води до ранна инвалидизация и преждевременна смърт. Често е развитието на първичен чернодробен рак, което би могло да се предотврати от своевременно лечение.

2.2. ДИАГНОЗА

Анамнестични критерии за диагнозата на ИХХ.

Оплакванията се появяват обикновено между 30 и 50-годишна възраст. Най-честите от тях са отпадналост, ставни болки и сексуални нарушения (импотенция, загуба на либидо, менструални смущения.).

Клинични критерии за диагнозата на ИХХ.

Най-честите находки са хепатомегалия, кожна хиперпигментация и артрит. Налице са следните синдроми: хронично прогресиращо чернодробно увреждане;

захарен диабет; кардиомиопатия; полиартрит; други ендокринни нарушени.

Синдром на хронично чернодробно увреждане.

Установява се при всички нелекувани болни. Степента на увреждането варира от лека начална фиброза (установена биопсично) до тежка декомпенсирана цироза. Винаги е налице хепатомегалия. Често има тежест и тъпи болки в дясното подребрие. Болният се оплаква от слабост и сънливост. При вече развила се цироза може да има и спленомегалия. От чернодробните лабораторни показатели най-често леко до умерено са увеличени аминотрансферазите. Хипоалбуминемия и хипербилирубинемия се наблюдават при напреднали цирози.

Особено важни за диагнозата са промените свързани с нарушената обмяна на желязото.Установява се хиперсидеремия. Насищането на трансферина е над 60% при мъже и 50% при жени, като в повечето случаи стойностите са над 70%. Коефициентът на насищане на трансферина представлява съотношението между серумното желязо и ОЖСК (в μmol/l) изразено в процент. Феритинът в серума е силно повишен и обикновено надхвърля 1000 ng/ml.

Като "златен стандарт" за диагнозата на ИХХ се приема извършването на чернодробна биопсия с определяне концентрацията на желязо в черния дроб, хистологично локализиране на железните отлагания и уточняване степента на фиброзата. Концентрацията на желязото в черния дроб при ИХХ винаги надвишава 70□mol/g сухо тегло (нормално до 25 □mol). Като полезен критерий се използва т. нар. чернодробен железен индекс, който представлява аритметичното съотношение между желязната концентрация (□mol/g сухо тегло) и годините на болния. При ИХХ този индекс е по-висок от 1,9. Общото количество отложено желязо в черния дроб варира между 5 и 20g. Тъй като за сега у нас не се извършва химическо определяне на желязото в чернодробен биоптат, решаваща е хистологичната оценка на неговите отлагания след оцветяване по Perls. При ИХХ желязото се натрупва главно в хепатоцитите и жлъчните епителии и доста по-малко в Купферовите клетки. Отлаганията са най-обилни в перипорталните хепатоцити и намаляват в посока към централната вена. Степента на чернодробната фиброза подчертано корелира с тази на сидерозата. Последната е най-изразена при напреднала цироза. МР количествено определяне на натрупаното желязо е нов, но важен метод, който е реална алтернатива на хистологичното определяне на отложеното желязо в черния дроб.

При болни от ИХХ с цироза развитието на първичен рак на черния дроб е много често, като в туморната тъкан не се отлага желязо.

Захарен диабет. Начални нарушения в глюкозния толеранс и повишена инсулинова резистентност се доказват още в прециротичния стадий. Захарен диабет се установява у над 70% при болните от ИХХ с оформена цироза и у по-малко от 20% при останалите.

Кардиомиопатия. Среща се по-рядко отколкото диабета, но е честа причина за смъртност при ИХХ. Първоначално електрокардиографски се установяват нисък волтаж и неспецифични промени в ST и T. По-чести са предсърдните тахиаритмии, следвани от камерни екстрасистолии и тахикардии. С напредването на ИХХ се развива дилатираща кардиомиопатия. Ехокардиографски се установяват увеличение на лявата камера и нарушение в систолната ù функция.

Полиартритен синдром. Установява се у между 15 и 60% от новодиагностицираните болни с ИХХ. Най-често се засягат метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангеални стави, следвани от колената, ходилата, китките, гърба и врата.

Други ендокринни нарушения. Импотентност и загуба на либидо се

откриват у между 12 и 40% от новодиагностицираните мъже с ИХХ. Наличието и на диабет допринася за тези нарушения. При жените може да има менструални смущения, достигащи до аменорея.

При ИХХ се срещат и хипер- или хипотиреоидизъм.

Наложителна е **диференциалната диагноза** с вторична хемосидероза и други хронични чернодробни увреждания.

Вторична хемосидероза. Развива се при други състояния, водещи до повишено отлагане на желязо като хронични хемолитични анемии, сидероакрестични анемии, продължително парентерално (и дори орално) лечение с железни препарати, множество кръвопреливания и др. За разлика от ИХХ, пункционно-биопсично се установява, че желязото е отложено главно в Купферовите клетки, а не в хепатоцитите.

Други хронични чернодробни увреждания. При алкохолна чернодробна болест и хронични вирусни хепатити може да има вторично отлагане на желязо в черния дроб, но такова не се натрупва в другите органи, засегнати при ИХХ. Промените в насищането на трансферина и серумния феритин са по-слабо изразени.

При хронични вирусни хепатити може да се установят повишение на желязото, насищането на трансферина и феритина в серума без пункционно-биопсични данни за чернодробна сидероза.

Диференциалната диагноза при цирози в терминален стадий с повишено серумно желязо е трудна, тъй като е възможно чернодробният железен индекс да бъде по-висок от 1,9 и хистологично да се установят железни отлагания без да има ИХХ. Още по-затруднена е диференциалната диагноза, когато чернодробната биопсия е противопоказна (коагулационни нарушения, тромбоцитопения). Генетични изследвания за доказване на ИХХ засега у нас не се извършват.

2.3. ЛЕЧЕНИЕ НА ИХХ

Нелекуваната ИХХ прогресира до цироза и смърт от нейните усложнения или от първичен чернодробен рак. Друга причина за смъртността е дилатиращата кардиомиопатия. Заболяването има подобен изход и при късно започнало лечение.

Масивните кръвопускания са основната терапия при ИХХ.

При новодиагностицираните болни се пускат по 500 ml веднъж (или дори 2 пъти) седмично в продължение на 1 до 2 години. При едно кръвопускане се изчерпват около 250 mg желязо. Ежеседмичното им извършване се прекратява след достигане съответното трайно снижение на някой от следните показатели: хемоглобин - под 110 g/l, хематокрит - под 0,35, феритин - под 20 ng/ml. След това се преминава на поддържащо лечение, състоящо се в няколко кръвопускания годишно. Броят им се определя от стойностите на фенотипните показатели при ИХХ в серума - желязо, насищане на трансферина и феритин. Те трябва да се поддържат в референтни (а още по-добре в долногранични) стойности. Кръвопусканията се извършват във вътрешното отделение на регионалната МБАЛ. За да се избегне рискът от анемия, хипоалбуминемия и хипотензивни прояви, необходимо е да се изготви карта за предварителни изследвания при системно лечение с кръвопускане. В приложение е представен образец от такава карта. При невъзможност да се изследват някой от показателите на тази карта болният се насочва към университетска гастроентерологична клиника.

Прогнозата при започващо лечение на ИХХ зависи от степента на развитие на чернодробната фиброза. При болни без значителна фиброза лечението с кръвопускания води практически до нормална продължителност на живота. Ако няма противопоказания (анемия, хипоалбуминемия, асцит), кръвопусканията се прилагат и при оформена вече цироза. Тогава нейното развитие се забавя. При варици на хранопровода се наблюдава намаление на техния размер и по-рядко кървене.

Кръвопусканията водят до подобряване и на диабета,особено, ако той още не е инсулинозависим. Благоприятно се повлиява и кардиомиопатията, особено, ако дилатацията не е трайно оформена.

Артритът, сексуалните нарушения и тиреоидните аномалии не се подобряват от кръвопусканията.

При противопоказания за кръвопускания (анемия, хипоалбуминемия) се провежда лечение с Deferoxamine. Той се прилага като продължителни, 10-12 часови подкожни вливания с инфузионна помпа в дневна доза 20-50 mg/kg. Възможни са локални възпаления на мястото на инфузиите, ототоксичност, ретинотоксичност и развитие на катаракта.

Лицата с ИХХ, особено тези с цироза, трябва системно да се подлагат на ехографски контрол (или да се изследва □-фетопротеинът) с оглед ранното откриване на първичен чернодробен рак.

Диабетът, кардиомиопатията, полиартритът и сексуалните нарушения, в зависимост от тяхната изразеност, се лекуват със стандартните за тях терапии.

Информация за болните и поведение при техните роднини-генни носители.

На болните трябва да се обясни същността на заболяването и необходимостта от системни кръвопускания, вкл. тяхната безвредност. Трябва да се осъществи ранното откриване на заболяването у тези от децата им, които са генни носители. Тъй като засега генетични изследвания за ИХХ у нас не се извършват, нужно е да се проследяват системно фенотипните серумни показатели - желязо, насищане на трансферина и феритин. При съответни отклонения трябва да се извърши чернодробна биопсия. Дори при начални сидероза и фиброза се провежда лечение с кръвопускания.

КАРТА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ С КРЪВОПУСКАНИЯ

1. Необходими показатели и минималните им стойности, позволяващи започване на системно лечение с кръвопускания:

Показатели	**Минимална стойност**
Артериално налягане	14,6 кРа (=110mm живак) систолно
Хемоглобин	120 g/l
Еритроцити	4,0 x10^{12}/l
MCV	80 fl
Левкоцити	3,5 x10^{9}/l
Тромбоцити	100 x10^{9}/l
Серумно желязо	10,2 mol - мъже и 9,2 mol - жени
Насищане трансферин	20 %
Серумен албумин	35 g/l

Забележка: По-ниски от горепосочените стойности на хемоглобина, еритроцитите и MCV при лица със сигурно доказана хетерозиготна -таласемия не са противопоказание за започване на лечение с кръвопускания, ако то е необходимо.

2. Проследявани показатели в хода на лечението със системни кръвопускания.

- При всички болни непосредствено преди всяко кръвопускане се измерва артериалното налягане. Минималната стойност, позволяваща кръвопускане е 14,6 кРа (=110mm живак) систолично. При понижение се поставя подкожно Etilefrine или друг аналептик, за да се достигне горната стойност. При по-изразена хипотензия кръвопускането се отлага за няколко дни, през които се назначава съответна терапия с аналептеци.
- При долногранични стойности на някои от лабораторните показатели, установени преди започване на лечението, наложително е контролирането им 1-2 дни преди всяко кръвопускане. При всички болни показателите в т. I се контролират през 4-6 кръвопускания. В хода на лечението е допустимо извършването на кръвопускане при следните стойности:

Показател	**Минимална стойност**
Хемоглобин	110 g/l
Еритроцити	3,8 x10^{12}/l
Левкоцити	3,5 x10^{9}/l
Тромбоцити	80 x10^{9}/l
Серумно желязо	10 mol за мъже и 9 mol за жени
Насищане на трансферина	15 %
Серумен албумин	34 g/l

XIII. ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА - УСЛОЖНЕНИЯ

1. ПОРТАЛНА ХИПЕРТОНИЯ – варици на хранопровода, варици на стомаха и хипертензивна гастропатия

1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Порталната хипертония предизвиква най-сериозните и смъртоностни усложнения на чернодробната цироза, като асцит, енцефалопатия и кръвоизливи от варици на хранопровода и стомаха. Кръвоизливите от източници на порталната хипертония са спешно състояние, свързано с висока смъртност и компликации. Различното по тежест подлежащо чернодробно заболяване, променящо диагностичния и терапевтичен алгоритъм, допълнително усложнява проблема. Необходимостта от унифицирани ясни критерии за диагноза, профилактика и терапевтичен подход води до изработването и последователното усъвършенстване на международни консенсуси за портална хипертония, най- известни от които са тези от Baveno I,II,III и IV.

1.2. ДИАГНОЗА НА ПОРТАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ

Оценка на състоянието на пациента

1.2.1. Тежест на чернодробното залболяване:

1.2.1.1. Най-често използвано е стадирането по Child-Pugh.

1.2.1.2. Стадии на чернодробната цироза по

Baveno IV: Ст.I - без варици, без асцит

Ст. II - наличие на варици, без асцит

Ст.III - асцит +/- варици

Ст.IV - кървене от варици +/- асцит

1.2.2. Етиология на чернодробното заболяване

- алкохолна етиология; данни за продължаваща консумация
- вирусна инфекция

1.2.3. Придружаващи заболявания

- наличие на бъбречна недостатъчност
- кардио-пулмонални заболявания
- сепсис
- недохранване

Диагностични методи

1. Физикални белези: колатерали по коремната стена; перкуторни данни за асцит; твърд черен дроб(увеличен или не), спленомегалия

2. Лабораторни данни – упоменатите по-горе + повишени АСАТ, АЛАТ, ГГТП и АФ, макроцитна анемия, тромбоцитопения, левкопения, креатинин, урея, Na, K, Cl, маркери за хронична инфекция с HBV, HCV, Алфафетопротеин

3. Абдоминална ехография: ехографска характеристика на напреднало дифузно чернодробно заболяване, спленомегалия, асцит, дилатация на порталните съдове, визуализиране на порто-системна колатерали, тромбоза на вена порте.

4. Доплер-ехография - оценка на промените в средната скорост на кръвотока в порталните съдове и конгестивния индекс, промени в резистентността на спланхникусовите артерии и чернрдробните съдови индекси. Доказване на порто-системни колатерали, дилатирана в. гастрика син. с повишен кръвоток. Ценен метод за проучване на ефикасността на мекиментозни терапевтични режими.

5. Горна ендскопия - основен диагностичен метод за доказване на варици (вж. по- долу).

6. Горноендоскопска ехография – предимство при оценка на параезофагеални варици, перфорантни съдове и кръвотока във v. azygos преди и след лечение,

доказване на малки стомашни варици.

7. Измерване на чернодробният градиент на порталното налягане (HVPG) – дава най-точна преценка за наличието на портална хипертония и евентуални варици, както и за ефикасността на лекарствената терапевтични режими. Поради инвазивността му не се препоръчва рутинно прилагане.

8. Ангиография и MR ангиография - само при кандидати за хирургично лечение.

9. Спирален КАТ - предимно за оценка на малки огнищни лезии в хепара суспектни за HCC

10.Контрастна рентгенография на хранопровод и стомах

1.3. ВАРИЦИ НА ХРАНОПРОВОДА

Поява и естествен ход

Вариците на хранопровода и стомаха са клинично най-значимите порто-системни колатерали при портална хипертония. Честотата на поява на варици при цироза се изчислява на 8-10% годишно, средно 12% е годишното прогресиране в размерите им. Въпреки, че около 90% от болните с цироза развиват варици, кръвоизливи се наблюдават при 25-30%, като в около 70% това става през първите две години след диагнозата. Смъртността след първи епизод на кървене, независимо от диагностичния и терапевтичен прогрес през последните две декади, спада от 40% на 20% за първите 6 седмици. След повторен кръвоизлив екзитират 50-70% от болните, 60% до втората година.

Продължаващата алкохолна консумация е доказан фактор за прогресирането на вариците и обратно, трайната абстиненция може да доведе до намаляване и дори до изчезването на малки варици.

Рисковите фактори, предсказващи и провокиращи кръвизловите от варици, не се напълно ясни. Доказано е, че при наличие на големи варици и при кръвоизливи HVPG е над 12 mm Hg и обратно, хеморагии не се наблюдават при HVPG < 1 2 mm Hg. Размерът на вариците, оценен ендоскопски, е безспорен предсказващ фактор с риск от кървене 7% при малки варици до 60-70% при големи, нагънати съдове. Наличието на червени петна, като израз на повишено налягане на варикозната стена, се установяват в 80%. Степента на чернdробната увреда (Child B,C) е основен предсказващ фактор за поява на масивен първи кръвоизлив, риск от повторно кървене и намалена дълготрайна преживяемост след кръвоиизливи от варици. В рамките на едногодишно проследяване средната смъртност от кръвоизливи от варици е 5% при пациенти с Child A цироза, 25% - при Child B и 50% при Child C.

Класификация

Най- често използваната и лесно приложима е класификацията на вариците по скалата на Sarin:

I ст. Малки прави варици, които колабират лесно при инсуфлация на въздух.

II ст. Уголемени, нагънати варици, които обтурират по- малко от 1/3 от лумена на хранопровода.

III ст. Големи, силно нагънати, конфлуиращи варици, които не се потискат при инсуфлация на въздух.

IV ст. Големи, силно нагънати, напрегнати варици с червени петна.

Ендоскопски скрининг за наличие на варици и проследяването им

1. Всички пациенти следва да се изследват за варици при първоначалното поставяне на диагнозата цироза.

2. При компенсирани пациенти *без варици,* ендоскопията следва да се повтаря на 2-3 годишни интервали за оценка на появата им.

3. При компенсирани пациенти *с малки варици* ендоскопията следва да се повтаря всяка година за оценка на прогресирането им.
4. При първоначално ендоскопско установяване на *големи варици* не се налагат повторни изследвания.

Прогностични фактори за наличие на варици

-Няма доказани задоволителни неендоскопски индикатори за наличие на варици. В множество модели се обсъждат различни неинвазивни прогностични фактори, като най-честите са: дилатирана в. порте, спленомегалия, асцит, тромбоцитопения и др.
-Повишеният HVPG е най-надеждният критерии за развитие на варици понастоящем.

Прогностични фактори за кървене от варици на хранопровода

Няма еднозначно доказани. С по- голяма надеждност се ползват:

1. Чернодробен градиент на порталното налягане - HVPG > 12mm Hg.
2. Голям размер на вариците.
3. Наличие на червени петна.
4. Високо налягане във вариците.
5. Тежест на чернодробно заболяване (Child B/C).
6. Консумация на алкохол.

Превенция на образуването/нарастването на вариците на хранопровода

- Портосистемните колатерали често предшестват появата на вариците и подлежат на доказване с неинвазивни методи (абдоминална и Доплер ехография).
- Всички пациенти с цироза подлежат на ендоскопски скриниг за варици при поставяне на диагнозата.
- Повишеният HVPG е предсказващ фактор за наличие на варици. Засега не се препоръчва рутинното му приложение.
- Профилактичното фармакологично третиране не предотвратява формирането на варици
- Профилактично лечение с β- блокери не е индицирано преди доказването на варици.

Първична профилактика на кръвоизливите от варици на хранопровода Провежда се с ***цел*** да предпази или отложи първия епизод на кървене, а при малки варици - и да се забави нарастването им.

Индицирани болни:

1. Болни с малки варици с червени петна
2. Болни с малки варици и стадий на чернdробната цироза B и C по Child.
3. Болни със средни и големи варици на хранопровода, независимо от стадия на чернодробното заболяване.

Фармакологична профилактика:

1. Неселективни β- блокери (Propranolol)- основно средство на избор.

- Доказано намаляват HVPG градиента, намаляват кръвотока във v. azygos и интраварикозното налягане.

- Доза: започва се с 20 mg, 2 пъти дневно до достигане на β- блокада.

- Мониториране на β- блокадата- повишаване на дозата до достигане на 25% намаление на пулсовата честота в покой, достигане на пулс 55 уд/минута или поява на странични ефекти.

- Намаляването на HVPG градиента <12 mm Hg или с 20 % от изходните стойности е единственият сигурен параметър за защита от варикозно кървене.

Засега не се препоръчва рутинното му прилагане.

- Терапията се провежда доживотно.

2. ***Изосорбит мононитрат*** (IS-5-MN). Прилага се при противопоказания за лечение или непоносимост към β- блокери; доза 20mg, 2 пъти дневно.

3. Комбинрано лечение: β-блокери и изосорбит момонитрат; β-блокери и Spironolactone.

Ендоскопски методи:

1. Ендоскопското връзково лигиране (ЕВЛ) е ефикасна профилактика на кръвоизливите от средни и големи езофагеални варици.

- Методът е по- ефективен от β-блокерите по отношение превенция на кървенето, но не подобрява преживяемостта.
- ЕВЛ следва да се прилага при пациенти с умерени и големи варици и контраиндикации или непоносимост към β-блокери.

2. ***Ендоскопско склерозиране*** - не се прилага профилактично.

Кръвоизливи от варици на хранопровода

Дефиниции на ключовите понятия

Нулево време

Представлява времето на приемане на болния в медицински център.

Активно кървене

За активното кървене по време на ендоскопия се определя наличие на кръв, изтичаща от варикс. Има прогностична стойност по отношение неуспеха за контрол на кървенето през първите няколко дни.

Клинично значимо кървене

Необходимост от трансфузия на две или повече единици кръв за 24h, считано от нулевото време, паралелно със спад на систоличното налягане <100mm Hg или ортостатична промяна >20 mm Hg и/или пулсова честота >100/min при приемане в болничното заведение.

Невъзможност за контрол на кървенето

1. Периодът от време, в който се дефинира първи епизод на остро кървене е 120h (5дни).

2. Невъзможността за контрол на кървенето определя необходимостта от смяна на терапията. Дефинира се чрез един от следните критерии:

А. Хематемеза >2h след започването на специфично фармакологично или ендоскопско лечение. При малкото пациенти с назогастрална сонда за неуспех се определя аспирирането на повече от 100ml свежа кръв.

Б. 3g спад в Hb (около 9% в Ht) при неприлагане на хемотрансфузии.

В. Индекс на необходимия обем хемотрансфузии по всяко време > 0,75.

$$\text{Индекс на необходимия обем хемотрансфузии} = \frac{\text{Брой хемотрансфузии}}{(\text{краен Ht- начален Ht})+0,01}$$

* Ht (Hb) се измерват :

-На всеки 6 h през първите 2 дни
-На 12h през 3-5 ден

Невъзможност за контрол на повторното кървене (неуспешна вторична профилактика)

Дефинира се като епизод на клинично значимо повторно вървене от източник на порталната хипертония.

Клинично значимо повторно кървене:

А. Наличие на хематамеза/мелена. При малкото пациенти с назогастрална сонда - аспирация на повече от 100ml свежа кръв.
Б. Индекс на необходимия обем хемотрансфузии > 0,5.
В. 3g спад в Hb при неприлагане на хемотрансфузии.

Индекс на повторно кървене

Месеци на проследяване
- -

Брой рецидиви на кръвоизливи +1

Забележка: Показателите не хемодинамиката понастоящем не се приемат за самостоятелни надеждни критерии без клинични данни за кървене.

Доказването на остър кръвоизлив от варици

Извършва се ендоскопски с оценка на активността, източника и обема на кървене. При пациенти с клинично значимо кървене следва да се извърши ***ранно ендоскопско изследване*** **(до 12h след приемането)**, веднага след стабилизиране на хемодинамиката. При леки кръвоизливи, без промяна в хемодинамиката и неизискващи хемотрансфузия, ендоскопското изследване може да се извърши в планов порядък.

Лечение на остър кръвоизлив от варици

Острото кървене от варици на хранопровода при болни с чернодробна цироза подлежи на лечение сподред критериите на консенсуса „Остри кръвоизливи от ГИТ".

Целта на лечението е възстановяване и контрол на хемодиканиката; лечение на кръвоизлива; профилактика и лечение на усложненията.

1.Контрол на хемодинамиката

- поддържане на периферен(2) или централен венозен път.
- възстановяване на кръвния обем чрез оптимален обем хемотрансфузии. Целта е да се достигне Hb около 80g/L.
- коригиране на коагулопатията и тромбоцитопенията – Вит. К, трансфузия на тромбоцитна маса.
- интубация на болния се прилага при:
  - -Тежко неконтролируемо кървене
  - -Тежка енцефалопатия
  - -Невъзможност да се поддържа 0_2 сатурация над 90%.
  - -Аспирационна пневмония

2. Контрол на кървенето от варици:

фармакологично лечение:

При суспекции за варикозно кървене, вазоактивните лекарствени продукти се прилагат възможно най-рано - преди диагностичната ендскопия.

- ***Вазоактивните лекарствени продукти*** (terlipressin, som atostatin, octreotide) се прилагат в дозите, уточнени в консенсуса „ Остри кръвоизливи от ГИТ" за срок от 2-5 дни.

Ендоскопско лечение

Ендоскопската терапия се прилага при всеки случай на активно кървене с източник от варици на хранопровода.

-Предпочитан метод е ***ендоскопското връзково лигиране***; при невъзможност за неговото идвършване е показано ***ендоскопско склерозиране*** на вариците.

- Ендоскопското лечение се извършва на фона на непрекъсната фармакологичнатерапия.

Неуспех за контрол на кървенето

При неуспех от комбинираната фармакологична и ендсокпска терапия се прави втори опит за ендоскопски контрол на кървенето или се поставя трансюгуларен интрахепатален порто-системен шънт (TIPS).

Балонна тампонада

Прилага се само при масивно кървене като временна мярка до осигуряване на дефинитивно лечение.

3. Профилактика на усложненията:

Антибиотична профилактика на бактериалните инфекции/спонтанния бактериален перитонит (СБП)

- Интегрална част от терапията
- Прилагането и започва с приемането на болния.
- Провежда се с се орални нерезорбируеми антибиотици - neomycin, хинолони- ciprofloxacin, amoxicillin

Профилактика на чернодробната енцефалопатия

-Извършва се с класическите методи- прием на Lactulose, клизми, назо-гастрална сонда

Профилактика на повторните кръвоизливи от варици (вторична профилактика)

Време на започване на вторичната профилактика

Следва да започне възможно най-рано - от 6-ия ден след клинично значимо кървене от варици.

Пациенти с цироза, при които не е прилагана първична профилактика

- Профилактика с β- блокерите, ЕВЛ или комбинация от двете.
- Оценката на хемодинамичния отговор към терапията с β-блокери е прогностична по отношение на риска от повторно кървене.

Пациенти с цироза и кървене на фона на първична профилактика с β- блокери

- Допълнително ЕВЛ

Пациенти с непоносимост или контраиндикации за прилагане на β- блокери

Прилага се ЕВЛ

Пациенти с неуспешна фармакологична и ендоскопска превенция на повторното кървене

- Хирургичен шънт- за предпочитане дистален сплено-ренален или 8 mm портокавален H-графт или TIPS при пациенти с цироза Child A/B.
- При противопоказания за хирургично лечение – TIPS
- Чернодробната трансплантация е с добра дълготрайна прогноза и следва да се обсъжда при пациенти с цироза Child B/C.

1.4. ВАРИЦИ НА СТОМАХА

Честота и естествен ход

Варици на стомаха се доказват при около 30% от случаите с портална хипертония. След ерадикация на езофагеални варици, още 10% развиват стомашни варици в следващите две години. Около 10% от кръвоизливите при портална хипертония са от варици на стомаха.

Класификация (по Sarin):

1.Според разположението си :

а. Гастроезофагеални варици (ГЕВ)- предсатвляват продължение на езофагеалните: **Тип ГЕВ 1** - разполагат се по малката кривина, обикновено на продължение от 2-3см- най-чест вариант при цироза.

Тип ГЕВ 2 - разполагат се по голямата кривина с обхващатне на фундуса на стомаха. Б. Изолирани стомашни варици(ИСВ):

Тип ИСВ 1 – изолирани групи варици във фундуса на стомаха.

Тип ИСВ 2- изолирани стомашни варици в други отдели на стомаха.

2.Според появата:

А. **Първични**- развиват се паралелно с езофагеалните варици.

Б. **Вторични** - възникват след ерадикация на езофагеалните варици.

Рискови фактори за кървене от варици на стомаха:

- Фундусни варици типове ГЕВ2 и ИСВ 1
- Наличие на червени петна
- Големи размери на вариците
- Цироза в стадий по Child B/C

Профилактика на кръвоизливите от варици на стомаха

Прилагат се β- блокери.

Лечение на острите кръвоизливи от варици на стомаха

1. При пациенти с кървене от стомашни варици типове ГЕВ 2 и ИСВ 1:

- Ендоскопско инжектиране на тъканно лепило –N-butyl-cyanoacrilate
- Ендоскопско склерозиране на вариците
- β-блокери

2. При пациенти с кървене от варици на стомаха тип ГЕВ1:

-Ендоскопско инжектиране на тъканно лепило –N-butyl-cyanoacrilate
-Ендоскопско връзково лигиране на вариците на хранопровода
-β-блокери

3. При неуспех на ендоскопските методи на лечение

се обсъжда провеждането на хирургичен шънт или TIPS.

1.5. ПОРТАЛНА ХИПЕРТЕНЗИВНА ГАСТРОПАТИЯ (ПХГ)

Определение

ПХГ се характеризира с дилатация на капилярите и венулите на стомашната мукоза, често съчетано с възпаление на лигавицата. Следва да се различава от т.нар стомашна антрална съдова ектазия (GAVE – gastric antral vascular ectasia), която може да се наблюдава и без наличие на портална хипертония.

Честота и естествен ход на ПХГ

1. Наблюдава се при около 70% от болните с цироза, по- често в съчетание с гастроезофагеални варици.
2. Острото кървене от ПХГ е рядко - < 3% за 3г.; рецидивното кървене след първи епизод е често - 60-75%. Като правило кръвоизливите от ПХГ са по- леки от варикозните.
3. Хронично кървене от ПХГ се наблюдава в 10-15% за 3г.
4. ПХГ може да търпи динамика по степен на изразеност.

Класификация (според консенсуса от BAVENO III)

ПХГ:

1. Лека - лек мозайковиден аспект на лигавицата без зачервяване на ареолата.
2. Тежка - мозайковиден аспект със суперпониращи червени петна, друг тип зачервявания на лигавицита или кървене.

Стомашна антрална съдова ектазия-GAVE:

Агрегати от червени петна, разположени линеарно или дифузно в антрума. Диагнозата се доказва бипопсично.

Кървене от ПХГ

Остро кървене от ПХГ:

Ендоскопски данни за активно кървящи лезии в стомаха, доказани в условията на напълно измит и добре разгънат стомах.

Хронично кървене от ПХГ:

-наличие на ендсокпоски лезии
-наличие на фекална кръвозагуба
-спад на Hb>2g за 3 месеца

Лечение на кръвоизливите от ПХГ

Остро кървене от ПХГ:

1. Вазоактивни лекарствени продукти (terlipressin, somatostatin, octreotide).
2. При неуспех- хирургичен шънт или TIPS, извършени по спешност.

Хронично кървене от ПХГ:

1. β- блокери, при нужда железни продукти.
2. При неуспех-хирургичен шънт или TIPS, извършени планово.

Вторична профилактика на кръвоизливите от ПХГ:

Прилагат се β-блокери.

Усложнения след терапия на порталната хипертония

Усложнения след фармакологично лечение:

1. Уморяемост.

2. Абдоминални крампи - болка, започваща след терапия и продължаваща над 4h, след изключване на други причини за абдоминална болка(вкл. СБП).
3. Тежка брадикардия - спадане на пулсовата честота под 50/min.
4. Артериална хипотония - спад на артериалното налягане с повече от 25% , ситолично налягане <70mm Hg.
5. Главоболие - поява или влошаване на главоболие без отговор на аналгетични лекарствени продукти.

Усложнения след ендоскопско лечение:

1. Язви на хранопровода - големи, конфлуиращи язви. Появяват се 2 или повече седмици след последната сесия на ендоскопско лечение и протичат със симптоми.

2. Кървене от варици на хранопровода

a. Активно кървене от язвата.
b. Коагулум, покриващ язвата.
c. Липса на други потенциални източници на кървене от ГИТ.

3. Дисфагия. Персистира около 1 седмица след ендоскопското лечение.

4. Болка в гръдния кош - некардиачна болка, персистираща повече от 48h след манипулацията и изискваща обезболяване.

5. Ендоскопски стриктури - постоянно стеснение на хранопровода, диагностицирано ендоскопски или с контрастна рентгенография, свързано с дисфагия 2 или повече седмици след ендоскопското лечение.

Диагнозата, проследяването и профилактичното лечение на вариците на хранопровода, стомаха и хипертензивна гастропатия се извършва от специалист гастроентеролог.

Първоначалната оценка на кръвоизлив от ГИТ се извършва от лекарите от БМП и екипите от спешните терапевтични и хирургични звена, както и от всеки първи лекар. Лечението на кръвоизливите с източник от портална хипертония се провежда се в хирургични, реанимационни (интензивни) или специализирани терапевтични звена (отделения и клиники за спешна терапия) според тежестта на кървенето и общото състояние на пациента. Лечението се води съвместно от хирург, реаниматор и гастроентеролог (владеещ методите на горна ендоскопия).

2. АСЦИТ, РЕФРАКТЕРЕН АСЦИТ, СПОНТАНЕН БАКТЕРИАЛЕН ПЕРИТОНИТ

2.1. АСЦИТ

2.1.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Асцитът е свързан с влошаване на прогнозата при болните с чернодробна цироза. Едногодишната и петгодишна преживяемост след появата на асцит е съответно 50% и 20%.

Развитието на асцит е свързано с рязко влошаване на качеството на живот при болните с чернодробна цироза. Той може да стане причина за развитието на потенциално смъртоносни усложнения като спонтанен бактериален перитонит и хепаторенален синдром.

Поведение при болни с чернодробна цироза и асцит

1. Всички пациенти с първа поява на асцит трябва да бъдат

хоспитализирани във вътрешно или специализирано гастроентерологично отделение за установяване причината за асцита.

2. При всички пациенти с асцит е задължително провеждането на диагностична парацентеза.
3. При всички пациенти трябва да се обсъди възможността асцитът да се дължи на друга причина, а не на чернодробна цироза.

2.1.2. ДИАГНОЗА

Анамнеза и физикално изследване

Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК
- общ белтък, албумин, билирубин, кръвна захар, креатинин, урея,
- електролити,
- аминотрансферази, GGTP, AP
- коагулационни показатели –фибриноген, протромбиново време, INR
- 24-часова урина за натриуреза и белтък

Изследване на асцитна течност

- биохимично – общ белтък, албумин,захар, ЛДХ, холестерол, амилаза
- брой левкоцити/общ брой клетки, брой сегментоядрени левкоцити -PMN
- оцветяване по Gram
- микробиологично – аеробна и анеробна култура, гъби
- оцветяване по Zeel-Nielsen
- цитологично

Инструментални изследвания

- Рентгенография на бял дроб и сърце
- Ехография на коремни органи с Доплер
- При необходимост-КАТ и др.

2.1.3. ЛЕЧЕНИЕ

2.1.3.1. Лечение на неусложнен асцит

Определение

Асцит без белези за инфекция на асцитната течност или наличие на хепаторенален синдром

Цел

Мобилизиране на интраабдоминалната течност чрез постигане на отрицателен натриев баланс.

2.1.3.1.2. Базисна терапия

1. Постелен режим – най-добър ефект при болни с нарушена бъбречна функция или лош отговор на диуретичното лечение

2. Намаление на приема на готварска сол – 3 г/дневно. Безсолната диета се спазва и при включване на диуретици

3. Намаление на приема на течности – 1000 мл/дневно. При наличие на хипонатриемия приемът на течности се ограничава до 500 мл/дневно

2.1.3.1.3. Диуретична терапия

При липса на ефект от базисната терапия се включват диуретици. Лечението се провежда стъпаловидно – започва се с ниска доза, която при липса на ефект се повишава през няколко дни, при необходимост се включва и втори

диуретик

Цел

Намаление на телесното тегло с 1000 г дневно, при наличие на периферни отоци –до 2000 дневно

1. Spironolactone –средство на първи избор, доза 50-400 мг/дневно Начало: 50-100 мг/дневно- в еднократен прием, сутрин

При липса на ефект дозата се увеличава през 3-5 дни до максимална доза 400 мг/дневно

Обичайна доза: 100-150 мг/дневно

2. Furosemide – доза 20- 160 мг/ дневно. Задължителен контрол на натрий и калий! Индикациии:

1. При липса на натриуреза при максимална доза на Spironolactone
2. Лечението може да започне и с комбинацията Spironolactone-Furosemide

Обичайна дозировка на комбинираната терапия:
Spironolactone –100-200 мг/дневно
Furosemide – 20 - 40 мг/дневно

При липса на ефект през 4-5 дни дозата на диуретиците се повишава до максимално 400 мг/дн за Spironolactone и 160 мг/дневно за Furosemide.

Поведение при добър отговор на терапията

Цел: Липса на асцит или минимално количество асцит

1. Продължава базисната терапия – ограничение на физическата активност, рестрикция на натриевия прием

2. Постепенно редуциране на дозите на диуретиците и преминаване към монотерапия със Spironolactone във възможно най-ниска доза

3. При част от пациентите се възстановява спонтанната натриуреза и те могат да преминат към диета с нормално съдържание на натрий без диуретик

Поведение при липса на отговор на терапията

1. Търсене на фактори, намаляващи действието на диуретиците
   - неадекватна натриева рестрикция
   - повишена физическа активност
   - инфекции
   - прием на НСПВС
2. Определяне на натриурезата в 24-часова урина
3. Терапевтична парацентеза с вливане на 20% Human albumin.
4. Инфузии на 20% 50-100 m l Humanalbumin при болни с асцит и нисък албумин. Ефектът е временен.
5. При противопоказания за парацентеза – добавяне на трети диуретик
   Hydrochlorothiazide

Странични действия на диуретичната терапия и лечение

Контрол на диуретичната терапия

Електролити, креатинин, евент. -АКР, психометрични тестове

1. Влошаване на бъбречната функция поради хиповолемия

Поведение: Спиране на диуретиците, възстановяване на съдовия обем

2. Чернодробна
енцефалопатия Поведение:
Лека: Продължаване на диуретичното лечение, обичайна терапия за енцефалопатията (редуциране на белтъчния внос, Lactulose)
Изразена: Временно спиране на диуретиците, лечение на ЧЕ, преоценка на използването
3. Хипокалиемия
Поведение: Комбинирана терапия Spironolactone плюс Furosemide
4. Хиперкалиемия
Поведение: Допълнително включване на бримков диуретик
5. Хипонатри
емия
Поведение:
Лека (>125 mmol/l): умерено намаление на приема на течности - под 1л дневно
Тежка (Натрий под 120-125 mmol/l) – спиране на диуретичната терапия, прием на течности под 500 мл дневно, Human albumin

6. Мускулни крампи
При силна изразеност – намаление или спиране на диуретичната терапия, евентуално ежеседмично вливане на Human albumin.
7. Гинекомастия (Spironolactone)

Поведение: опит за намаление на дозата, други K^+ съхраняващи диуретици

2.2. РЕФРАКТЕРЕН АСЦИТ

2.2.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Определение: Като рефрактерен се означава асцитът, който не се повлиява или не може да бъде ефективно контролиран от или рецидивира скоро след интензивна лекарствена терапия.

Видове:

1. Резистентен на диуретици асцит –асцит, който не се влияе от натриева рестрикция и интензивна диуретична терапия
2. Трудно поддаващ се на лечение с диуретици асцит – асцит, при лечението на който не могат да бъдат използвани ефективни диуретични дози поради развитие на компликации на диуретичното лечение.
3. Рецидивиращ асцит – асцит, който се поддава на лечение, но рецидивира 2-3 път в рамките на 12 месеца.

Честота и прогноза

Рефрактерният асцит се среща едва при 5 –10% от циротиците. Състоянието се наблюдава при пациенти с нисък чернодробен функционален резерв, висок чернодробен венозен пресорен градиент и хепаторенален синдром тип 2. Прогнозата при тази категория пациенти е изключително лоша –преживяемостта е 50% за 6 месеца.

2.2.2. ДИАГНОЗА

Диагностични критерии

1. **Необходима продължителност на диуретичната терапия за определяне на асцита като рефрактерен** - интензивна диуретична терапия в продължение поне на 1 седмица.
2. **Липса на отговор**: намаляване на телесното тегло с под 200г/ ден през последните 4 дни на интезивна

диуретична терапия/ Spironolactone-400мг/дневно, Furosemide- 160 мг/дневно/ и натриуреза под 50 mEq/ден

3. **Намаляване на приема на натрий** до 50 mEq/дневно
4. **Ранен рецидив на асцита** - развитие на умерен до масивен и напрегнат асцит в рамките на 4 седмици след първоначалното повлияване. / повторното събиране на асцит в рамките на 2-3 дни след парацентеза се дължи на преместване на интерстициална течност в перитонеалната кухина/.
5. **Странични действия на диуретичната терапия** – чернодробна енцефалопатия, бъбречна недостатъчност, хипонатриемия, хипо- и хиперкалиемия.

2.2.3. ЛЕЧЕНИЕ

1. Повечето пациенти с рефрактерен асцит не отговарят на диуретичната терапия – диуретичната терапия може да бъде продължена при налична натриуреза (>30 mEq/d). При останалите пациенти диуретиците трябва да бъдат спрени.
2. Стандартна терапия – масивни парацентези с едновременно приложение на интравенозен албумин

Поведение:

1. Парацентеза с отстраняване на 5-8 л асцитна течност на ден
2. Вливане на 20% Human albumin след приключване на парацентезата в доза 6-8 г на всеки литър асцит
3. Включване на безсолна диета и диуретична терапия в оптимална доза скоро след провеждане на манипулацията. Ако преди парацентезата болният е бил на диуретична терапия, диуретиците се включват в по-висока доза.

Предпазни мерки:

1. Липсват специфични противопоказания за провеждане на парацентеза.При взимане на решение за парацентеза трябва да се прецени рискът от хиповолемия при нестабилни пациенти /тежка енцефалопатия, прогресиращо бъбречно увреждане, стомашно-чревен кръвоизлив/. При нарушения в кръвосъсирването трябва да се прецени рискът от интраперитонеално кървене или париетален хематом.
2. Отстраняването на голямо количество асцит без вливане на Human albumin води до развитие на остра циркулаторна дисфункция и не трябва да бъде предприемано. След провеждането на парацентезата е необходим стриктен контрол на кръвното налягане, пулсовата честота, електролитите и бъбречната функция.
3. Парацентезите трябва да бъдат извършвани при спазване на правилата за асептика и антисептика за избягване на риска от инфекция.

N.B. При необходимост от чести масивни парацентези при подходящи пациенти може да се обсъди налагането на перитонео -венозен шънт.

2.3. СПОНТАНЕН БАКТЕРИАЛЕН ПЕРИТОНИТ

2.3.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Спонтанният бактериален перитонит /СБП/ е инфекция на перитонеалната кухина /на асцита/ при болни с цироза и асцит при липса на явен източник на инфекция като абдоминален абсцес или чревна перфорация. Развива се при 10 до 30 % от пациентите с чернодробна цироза и асцит. Въпреки подобрената диагностика и лечение смъртността при СБП в последните 10 години е трайно около 30%-50% при всеки епизод и 69% рецидив до първата година. Прогнозата зависи от тежестта на инфекцията, степента на чернодробната и бъбречна недостатъчност и наличието или отсъствие на кърване от ГИТ.

2.3.2. ДИАГНОЗА

1. СБП трябва да бъде подозиран при всеки болен с цироза, при който е налице температура, коремна болка и левкоцитоза или се наблюдава внезапно влошаване на състоянието с развитие на бъбречна недостатъчност, чернодробна енцефалопатия, стомашно-чревен кръвоизлив.
2. Липсата на типична клинична картина при СБП налага извършването на диагностична парацентеза при всеки хоспитализиран пациент с чернодробна цироза и асцит, независимо от липсата на симптоми, съмнителни за СБП.
3. Съмнение за СБП налага хоспитализация в специализирано гастроентерологично отделение.
4. Диагностични критерии:
   - Левкоцити > 500/ml асцитна течност
   - PMN > 250/ ml асцитна течност
   - Оцветяване по Грам от асцитна течност– положително за наличието на бактерии
   - Положителна култура от асцитна течност препоръчително е директна посявка на асцита в среда до леглото на болния.
   - Симптоми, съмнителни за СБП и ниско количество белтък в асцитната течност (<10g/l)

2.3.3. ЛЕЧЕНИЕ

При наличие на горните критерии незабавно се започна емпирична парентерална антибиотична терапия с един от следните антибиотици, за които чрез рандомизирани клинични проучвания е доказана над 80% ефективност.

1. Трета генерация цефалоспорини, например Cefotaxime -2 g/12h i.v. (4-8 g/24 h)
2. Amoxicillin/clavulanic acid –1g/0,2 g 8h i.v.
3. Гиразни инхибитори – напр. Ofloxacin 2x 100-200 mg/24h i.v. или Ciprofloxacin 2 x 200 mg/24 h i.v
4. При пациенти с т.н. некомплициран СБП /нормален серумен креатинин и липса на всеки от следните критерии 1/стомашно-чревен кръвоизлив, 2/енцефалопатия –II- IV стадий, 3/ илеус 4/ септичен шок/ може да се започне директно перорална терапия – напр. Ofloxacin, Ciprofloxacin, 2. Amoxicillin/clavulanic acid.

Контрол на ефективността на терапия

Повторна диагностична парацентеза след два дена антибиотично лечение - Ефект намаление на броя на PMN <50% от изходната стойност Липса на ефект – намаление на броя на PMN <25 % от изходните

Поведение при липса на ефект: преоценка на възможността за вторичен перитонит и модификация на терапията.

Продължителност на терапията – 8-10 дни

Критерии за лоша прогноза при СБП: прогресивно влошаване на бъбречната функция – смъртност 100%

Профилактика на спонтанния бактериален перитонит

Основният патогенетичен момент за възникването на СБП е транслокацията на чревни микроорганизми в мезентериалните лимфни възли и системната циркулация. Най-често инфекцията се причинява от Gram-отрицателни бацили.За първична и вторична профилактика на СБП се провежда селективна интестинална деконтаминация с перорални нерезорбируеми или лошо резорбируеми антибиотици, чрез които се елиминират Грам отрицателните бактерии в чревната флора и се запазват останалите аеробни и анаеробни бактерии.

Индикации за провеждане на профилактика на СБП

1. Пациенти, преживели СБП – профилактичното лечение е непрекъснато. Провежда се с перорален хинолон- Norfloxacin 400 мг/ден или Ciprofloxacin 2х500 мг седмично.
2. Пациенти с остър стомашно- чревен кръвоизлив – провежда се задължителна 7 дневна профилактика - първоначално с парентерален антибиотик , в последствие с перорален.
3. Пациенти с цироза и ниско ниво на белтъка в асцитната течност (< 10g/l) – за момента липсва консенсус за необходимостта и продължителността на профилактично лечение. Препоръчваме профилактика с Lactulose.

3. ХЕПАТОРЕНАЛЕН СИНДРОМ

3.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Хепатореналният синдром (ХРС) се среща в 18 % от болните с декомпенсирана чернодробна цироза и асцит. ХРС се дължи на екстремна вазоконстрикция, водеща до намаляване на гломерулната филтрация при съхранена функция на тубулите и нормална морфология на бъбреците. I – ви тип ХРС протича с бързо прогресираща функционална бъбречна недостатъчност /, II-ри тип - с по-продължително. влошаване на бъбречната функция.

Болните с хепаторенален синдром подлежат на хоспитализация в специализирано гастроентерологично отделение/клиника с възможност за проследяване на следните показатели:

- Часова и денонощна диуреза
- Натрий и Калий в 24- часова урина
- Изследване на осмолалитета на урината и на плазмата е препоръчително.
- Относително тегло на урината
- Количество белтък в 24- часова урина
- Иследване на албумин и на седимент в банална порция урина
- Телесно тегло
- Хемодинамика- пулс и кръвно налягане
- Централно венозно налягане
- Електролити- всеки ден
- Урея и креатинин
- Амоняк в серума – по възможност
- АКР
- Креатининов клирънс
- Абдоминална ехография

3.2.ДИАГНОЗА

Диагностични критерии на хепатореналния синдром
(*International Ascites Club's Diagnostic Criteria*)

3.2.1.Големи критерии :

- хронично или остро чернодробно заболяване с напреднала чернодробна недостатъчност и портална хипертония
- ниска гломерулна филтрация - серумен креатинин > 133 μmol/l или 24 – часов креатининов клирънс <40 ml/min.
- няма данни за шок, съпътстваща бактериална инфекция и текущо или предшестващо лечение с нефротоксични лекарствени продукти. Не се установяват данни за загуба на течности през гастроинтестиналния тракт (повръщане или диария). Не се установява екстремна загуба на течности от бъбреците (спадане на теглото с повече от 0.5 kg дневно при болни с асцит без периферни отоци или на 1.0 kg дневно при болни с периферни отоци.
- Няма трайно подобрение на бъбречната функция (серумен креатинин <133 μmol/l, креатининов клирънс над 40 m l/min) след спиране на диуретичната терапия или повишаване на плазмения обем след вливане на 1.5 l Serum physiologicum.
- Протеинурия < 500 mg/dl при липса на ехографски данни за обструктивна уропатия или паренхимно бъбречно заболяване.

3.2.2. Допълнителни критерии

- количество на урината под 500 ml за 24 часа
  - натрий в урината под 10 mEq/l
  - осмолалитет на урината по- висок от плазмения осмолалитет
  - кръвни клетки в урината <50 (per high power field).
  - серумен натрий < 130 mEq/l.

3.3. ЛЕЧЕНИЕ

3.3.1. Поведение при болни с ХРС

1. Проследяват се кръвно налягане и пулс с монитор
2. Ограничава се приема на сол под 4.0 за 24 часа
3. Ограничава се приема на течности до 1 литър за 24 часа.
4. Извършва се корекция на калиемията и на АКР.
5. Спират се нефротоксични лекарствени продукти, вкл. Gentamicin и НСПВС.
6. При хиперкалиемия се спира употребата на калий-съхраняващи диуретици.
7. Спират се бримковите диуретици при липса на ефект от максимална дозировка.
8. При напрегнат асцит се правят парацентези, не повече от 3 литра за намаляване на интраабдоминалното налягане.
9. Парацентезите задължително се комбинират с Human albumin – 8 g на всеки евакуиран литър асцит.
10. Хемодиализа се прилага само при болни с уремия или при заплашващи живота критични състояния, като остър белодробен оток.

3.3.2. Фармакологична терапия

Terlipressin- болус 0.5 мг за 4 часа. Ако няма тенденция за спадане на серумния креатинин дозата се повишава стъпаловидно всеки 3 дни съответно до 1 мг за 4 часа и 2 мг за 4 часа. Успоредно с инфузиите на Terlipressin се прилага **Humanalbumin** в доза 1 грам/кг през I-ия ден, след което по 20-40 грама дневно. Инфузията с Human albumin се прекратява при нарастване на централното венозно налягане над 18 cm H_2O. Terlipressin и Human albumin се прилагат до излизане от ХРС , за което свидетелства спадането на серумния креатинин под 133 микромола на литър или максимум за 15 дни.

При болни с I-ви тип ХРС може да се опита комбинирано приложение на octreotid + midodrin.

Octreotide се прилага подкожно в начална доза от 100 микрограма три пъти дневно, след което дозата може да се повиши до 200 микрограма три пъти дневно.

Midodrine се прилага през устата в три дневни приема от 7.5 мг, като дозата може да се повиши до три пъти дневно по 12.5 мг. Тази терапия може да комбинира с прилагане на 20- 40 грама Human albumin дневно. Целта на лечението е да се повиши средното артериално налягане най- малко с 15 мм Hg и да се намали плазмената ренинова активност с повече от 50 % на 3-ия ден от лечението.

4. ЧЕРНОДРОБНА (ПОРТАЛНА) ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ

4.1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Определение

Чернодробната енцефалопатия е нарушение във функцията на централната нервна система в резултат от остра или хронична чернодробна недостатъчност. Характеризира се с широк спектър от невропсихиатрични прояви – от леки промени в съзнанието до дълбока кома, които са потенциално обратими.

Класификация

1. Остра чернодробна енцефалопатия – остро състояние на объркаост, което може да прогресира до кома. Наблюдава се при болни с остра чернодробна недостатъчност и болни с чернодробна цироза. При пациентите с чернодробна цироза появата на остра чернодробна енцефалопатия най-често е свързана с наличието на преципитиращи фактори.
2. Рекурентна енцефалопатия – рецидивиращи епизоди на чернодробна енцефалопатия при болни с цироза без наличие на преципитиращи фактори с пълно възстановяване на невропсихиатричните нарушения.
3. Персистираща енцефалопатия – наличие на постоянни невропсихиатрични дефицити при болни с чернодробна цироза
4. Субклинична или минимална енцефалопатия – липса на изявени невропсихиатрични аномалии при болни с чернодробна цироза. Налице са леки когнитивни разстройства при психометрично и неврофизиологично изследване.

Стадии на чернодробната енцефалопатия – критерии на West –Haven за промени в съзнанието при чернодробна енцефалопатия

Стадий 0 - липсват личностови и поведенчески промени, няма неврологични промени. Налице са само лекостепенни отклонения в психометричните тестове

Стадий 1 – промени в паметта, лека объркаост, възбудимост, раздразнителност, нарушена концентрация.Нарушения на съня. Еуфория или депресия. Може да има тремор

Стадий 2 – Летаргия или апатия. Дезориентираност. Неадекватно поведение.Завален говор. Изявени астерикисис и атаксия

Стадий 3 –Сомнолентност до ступор, дезориентация, промяна в поведението, агресивност, астериксис, хиперактивни рефлекси, положителен рефлекс на Бабински

Стадий 4 – Кома, заемане на децеребрационна поза

Поведение при пациенти с клинично изявена чернодробна цироза /стадий 1 до 4/: Всички пациенти с промени в състоянието на съзнанието и клинични данни за чернодробно засягане трябва да бъдат хоспитализирани в специализирани гастроентерологични отделения/клиники на болници с налични отделения за интензивна терапия, с възможност за консултация и терапия от различни медицински специалисти /невролози, психиатри, анестезиолози-реаниматори, хирурзи и др./ и извършване на разнообразни специализирани лабораторни и инструментални изследвания

Поведението при болни с чернодробната енцефалопатия трябва да се ръководи от следните принципи

1. Диагнозата чернодробна енцефалопатия се поставя след изключване на всички възможни извънчернодробни причини за промени в съзнанието и поява на неврологични отклонения.
2. Диагнозата се поставя въз основа на анамнестичните, физикални и лабораторни данни за чернодробно заболяване и липсата на данни за друга етиология на церебралните промени. Задължително е определянето на степента на засягане на чернодробната функция.
3. Основата на терапията е активното търсене и лечение на всички преципитиращи фактори, които могат да доведат до развитието на чернодробна енцефалопатия.
4. При всички стадии на чернодробната енцефалопатия е необходимо активно наблюдение на пациентите със стриктно следене на състоянието на съзнанието, с осигуряване на мерки за предпазване при промени в поведението, с готовност при задълбочаване на промените в съзнанието да се обсъди и извърши ендотрахеална интубация.

Диференциалната диагноза при ЧЕ включва:

Метаболитни енцефалопатии

Диабет - хипогликемия, кетоацидоза
Уремия
Хипоксия

Токсични енцефалопатии

Алкохол - остра алкохолна интоксикация, delirium tremens, синдром на Wernicke-Korsakoff
Наркотици

Интракраниални процеси

Пространство заемащи – кръвоизлив, тумори, мозъчен инсулт, абсцес
Енцефалит, Менингит
Депресии, психози

Преципитиращи фактори за развитие на ЧЕ по честота

Азотемия /29%/
Седативни, транквилизатори, аналгетици /24%/
Гастроинтестинален кръвоизлив /18%/
Повишен внос на белтъци /9%/
Метаболитна алкалоза /11%/
Инфекция /3%/
Констипация /3%/
Други –тромбоза на порталната вена, остър алкохолен хепатит,оперативни интервенции при циротици, шънтове- спонтанни и оперативни.

4.2. ДИАГНОЗА

4.2.1. Анамнеза и физикално изследване

4.2.2. Лабораторни изследвания

• Изследване на серумния амоняк, по възможност в артериална кръв. Повишението му подкрепя диагнозата ЧЕ. Изследването на серумния амоняк в динамика е показано при несигурна диагноза, въпреки възможността за фалшиво завишени стойност (от мускулен произход) или фалшиво понижени резултати (амонякът във венозната кръв е много малка част от общия амоняк в организма). Степента на хиперамониемията корелира с тежестта на острата чернодробна недостатъчност.

- ПКК / Ер, Нв, Хт, Левк, Тр,/, ДКК
- Общ белтък, албумин, билирубин, креатинин, урея,кръвна захар
- Електролити
- AST,ALT, GGTP, AP, HE
- Протромбиново време, INR, фибриноген
- АКР
- Урина
- Урокултура
- Хемокултура- при клинични данни за инфекция
- Микробиологично и цитологично, изследване и брой на левкоцитите в асцитна течност при наличие на асцит
- Изследване за окултни кръвоизливи – при липса на клинично проявено кървене

4.2.3. Инструментални изследвания

- ЕКГ
- Рентгенография на бял дроб и сърце
- Ехография на коремни органи и Доплерова ехография. Последната е показана при рецидивираща и хронична ЧЕ, особено при сравнително съхранена чернодробна функция.
- КАТ
- ЕЕГ
- ЯМР –при неясна диагноза и налична техническа възможност

4.2.4. Консултации

- Невролог
- Психиатър

4.3. ЛЕЧЕНИЕ

4.3.1. Остра енцефалопатия

1. Търсене и лечение на преципитиращите фактори
2. Диета
- ограничение на приема на белтък при остра енцефалопатия на 0,5 г/кг/ден
- пълно изключване на белтъчния внос за 1-3 дни при стомашно чревен кръвоизлив. Калориен внос – чрез глюкозни вливания
- постепенно покачване на белтъчния внос, за да се определи поносимостта - цел: 1-1,5 г /кг / ден. Използват се растителни и млечни белтъци.
- Храненето се извършва перорално, при невъзможност през назо-гастрална сонда
3. Намаляване на продукцията на амоняк от червата

- *Почистване на червата*
  1. Високи почистващи клизми
  2. Лаксатива – перорално или чрез сонда – MgSO4, иригация с течности перорално
  3. Нерезорбируеми дизахариди
- *Намаляване на NH3-продуциращата чревна флора*
  1. Lactulose – средство на първи избор
     – пер ос или през сонда 100 мл, след което 3x10-50 мл
     – или – първа доза 45 мл, след което същата доза на час до поява на изхождане, след това 3x10-50мл
     – Клизма (при кома) - 3 00 мл в 1 л вода и задържане на разтвора поне 1 час (пациентът последователно се обръща на лява и дясна страна, при необходимост и в положение Тренделенбург)
     Цел: 2-3 кашави изхождания дневно
     Странични действия: коремни болки, гадене, диария – временно спиране или намаляване на дозата
     Допълнителна възможност: Lactitol – начална доза 0,5 –0,7 g/kg/d
  2. Нерезорбируеми антибиотици
     - Neomycin първоначално 6 g, след което 2-4 g/дневно за 1-2 седмици
     - Streptomycin - 1-2g/d
     - Rifaximin - филм таблетки по 200 mg и суспенсии във флакони 60 ml (100 mg/5ml). Дозов режим: 3-4 приема по 15 m g/kg. Тази терапия е нова стратегия за лечение на енцефалопатията насочена срещу ендозепините. Бензодиазепините се поглъщат с храната /предимно зеленчуци/ и се образуват от бактериалната флора – ендозепини. Те причиняват ступор и са преципитиращ фактор при чернодробната енцефалопатия /ЧЕ/.
     Периодичното лечение с Rifaximin е показано при тежки хронични чернодробни заболявания и предпазва от ЧЕ и спонтанен бактериален перитонит – причинява селективна интестинална деконтаминация подобно на Norfloxacin
     Странични действия: 3% от антибиотиците се резорбират - нефро- и ототоксичност, диарии
     - Metronidazole –2 x 250 мг p.o.
     Странични действия: Невротоксичност при пациент с цироза. Интравенозното приложение на антибиотици е втора линия на лечение при чернодробната енцефалопатия.
  3. Други терапевтични възможности
     - Flumazenil -1 mg болус i.v.-при пациенти с ЧЕ, причинена от бензодиазепини
     - Разклонени аминокиселини (Aminosteril-N-Хепа –доза до 40 g/d) – при липса на ефект от горните мероприятия и при лоша поносимост към алиментарен внос на белтък.
     - L-ornitine-L-aspartate (– доза 20 –40g/d i.v.) – при пациенти без бъбречна недостатъчност и липса на ефект от горните мерки в III-IV стадий ЧЕ L-ornitine-L-aspartate (гранулат) е показан за лечение и на по-ранните стадии на чернодробна енцефалопатия, включително и при минималната /субклинична, латентна/ ЧЕ. Приема се 3 пъти дневно по 1-2 прахчета разтворени в чаша с вода или друга течност след хранене.

4.3.2. Рекурентна и хронична чернодробна енцефалопатия

1. Избягване и превенция на преципитиращите фактори
2. Хранене – постигане на белтъчен внос до1-1,5 г/кг/дн за сметка на растителни и млечни белтъци

3. Lactulose – цел 2-3 кашави изхождания дневно
4. Neomycin /2г/дн/ и други нерезорбируеми антибиотици, хинолони– само при болни, при които липсва ефект от лактулозата.
   Необходимо е строго бъбречно, неврологично и отологично мониториране.
5. L-ornitine-L-aspartate (18g/дн р.о) – при липса на ефект от горните мерки, трябва да се следи бъбречната функция.

4.3.3. Минимална или субклинична енцефалопатия

1. Това е най-честата форма на ЧЕ – среща се при 60% от болните с чернодробна цироза.
2. При всички болни с чернодробна цироза без данни за явна енцефалопатия е необходимо извършването на стандартните психометрични тестове. Изследването трябва да се повтаря на всеки 6 месеца.
3. При налични значителни дефицити или оплаквания, нарушаващи качеството на живот (безсъние, радразнителност) е необходимо обсъждането на необходимостта от лечение. Лечението включва диетични мерки и/или Lactulose.
4. При налични значителни неврологични дефицити трябва да се обсъди необходимостта от забрана за управление на моторни превозни средства и работа на машини.

XIV. ПОРФИРИИ

Порфириите са сравнително редки заболявания. Липсват надеждни данни за действителната им честота. Вън от съмнение е обаче, че протичането с клинични изяви на всичките 7 типа порфирии взети заедно не надхвърля честота от 1:1000. Въпреки това порфириите имат значимост за общественото здравеопазване. Тя се обуславя от следното:

- Практиката системно доказва, че те се срещат по-често, отколкото лекуващите лекари ги очакват.
- Мнозинството от болните са в трудоспособна възраст.
- Поради недостатъчното им познаване от клиницистите, нерядко се допускат диагностични грешки, които водят до терапевтични неблагополучия. Не липсват случаи, когато в резултат на неправилно поведение се достига до трайно инвалидизиране или смъртен изход, при които клиницистите дори не са предполагали наличие на порфирия.
- При най-често срещаните порфирии нерядко се развива първичен рак на черния дроб, което би могло да се предотврати чрез ранна диагностика и лечение на порфириятa.
- При много болестни състояния диференциалната диагноза налага изключване на възможна порфирия.

У нас са установени 6 от 7-те известни порфирии. Представените по-долу данни са изготвени от Лабораторията па порфирии към УБ „Св.Иван Рилски", която от 1965г. е **единственото звено в България,** специализиранов в диагностиката, лечението и дългосрочното проследяване на болните с порфирии.

ПОРФИРИИ	Данни за България 1976-1980	2010-2014	Данни за Европа
Porphyria cutanea tarda			
Заболеваемост	1,32	**0,25**	□ 1,5
Болестност	29	**5,7**	□ 40
Остра интермитираща порфирия			
Заболеваемост	0,19	**0,05**	0,13
Болестност	7,8	**2,7**	5,4
Porphyria variegata			
Заболеваемост		**0,05**	0,08
Болестност		**2,4**	3,2
Еритропоетична протопорфириа			
Заболеваемост	Всичко 19 диагностицирани лица		
Болестност	като 17 от тях бяха открити до 1994 г.		

От 1965г. насам са установени само **3 лица с вродена копропорфирия** (предполагаема болестност в света □ 2/1 000 000 население) и **1 с вродена еритропоетична порфирия** (предполагаема болестност в света □ 1/1 000 000 население).

1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПОРФИРИИТЕ

Порфириите са хетерогенна група веществообменни заболявания. В основата на всяка от седемте порфирии стои вроден или придобит дефицит на точно определен ензим от биосинтезата на хема. В резултат на създадения метаболитен блок се натрупват междинни продукти на обмяната, които обуславят твърде богата симптоматика. Многообразието на клиничните изяви при порфириите ги характеризира като мултидисциплинарна област (вж. диагностичните критерии при порфириите в последващото изложение). Всички порфирии обаче, в по-голяма или по-малка степен, имат гастроентерологични аспекти. При мнозинството болни гастроентерологичните симптоми са водещи, а най-разпространената порфирия - porphyria cu tanea tarda - протича с прогресиращо хронично чернодробно увреждане. Неслучайно звената специализирани в диагностиката и лечението на порфириите често се намират в гастроентерологични клиники. Поради това, въпреки мултидисциплинарния характер на порфириите, уместно е консенсусът относно диагностиката, лечението и дълготрайното проследяване на болните от тези заболявания да бъде предложен именно от гастроентерологична клиника със звено, специализирано в съответната област.

Порфириите се разделят на чернодробни и еритропоетични в зависимост от това дали ензимният блок, т.е. абнормното образуване на междинни метаболити, е в черния дроб или костния мозък.

Чернодробни порфирии:

- Остра интермитираща порфирия
- Porphyria variegata
- Вродена копропорфирия
- Плумбопорфирия
- Porphyria cutanea tarda

Еритропоетични порфирии:

- Еритропоетична протопорфирия
- Вродена еритропоетична порфирия (болест на Günther)

С изключение на някои форми на porphyria cutanea tarda, всички порфирии са генетични заболявания. Вродената еритропоетична порфирия и вероятно изключително рядката плумбопорфирия се предават автозомно-рецесивно, а останалите автозомно- доминантно.

Съществена особеност в патогенезата на вродените порфирии е, че при мнозинството генни носители ензимният дефект сам по себе си не е достатъчен за клиничната изява на болестта. Необходимо е въздействие на допълнителни екзогенни причини (лекарства, алкохол, слънчево облъчване и др.) или ендогенни фактори (хормонални колебания, бременност), за да премине заболяването от латентно в проявено. Това прави патогенезата на порфириите особено сложна, тъй като те се оказват не само генетични, а многофакторни заболявания.

Докато между някои от порфириите има значително клинично сходство, биохимичните промени при отделните нозологични единици имат до много голяма степен специфичен характер. Поради това, специализираните лабораторни изследвания са придобили решаваща роля при поставяне на точната диагноза. Значението на профилираните звена е особено съществено, тъй като чрез тях се откриват своевременно и латентните носители измежду кръвните роднини на болните като се изследва ензимът, който е дефицитен при установената порфирия.

Поради това, че порфириите представляват сравнително обособен дял от медицинското познание, при повечето случаи профилираните звена провеждат и

лечението, и дълготрайното наблюдение на болните.

2. ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ПОРФИРИИ, ПРОТИЧАЩИ С ОСТЪР ПРИСТЪП

С порфиричен пристъп протичат генетично предаваните заболявания остра интермитираща порфирия, porphyria variegata, вродената копропорфирия и изключително рядката плумбопорфирия. Пристъпите, с изключение на тези при плумбопорфирия, се развиват по правило след пубертета.

2.1.Анамнестични критерии за диагнозата

2.1.1. Оплаквания, оформящи гастроентерологичен синдром: коремни болки с разнообразна характеристика (дифузни или локализирани, постоянни или коликообразни, ирадиращи или неирадиращи в определени посоки), гадене, повръщане, запек, субилеус.

2.1.2. Оплаквания, оформящи неврологичен синдром: болки в мускулатурата на крайниците, гърба, гръдния кош и кръста; мускулна слабост, десцендентно развиващи се парези и парализи на крайниците; сетивни нарушения; гърчове и епилептиформени припадъци; задух от развиваща се парализа на дихателната мускулатура; прояви от страна на засегнати черепно- мозъчни нерви (дисфагия, дизартрия, афония, временна слепота).

2.1.3. Оплаквания, оформящи психичен синдром: депресия, безпокойство, тревожност; частична или пълна дезориентираност (вкл. делир и аменция).

2.1.4. Други оплаквания: отпадналост, дизурични смущения, сърцебиене, в редки случаи диария.

2.1.5. Червена урина.

2.1.6. Данни за предшестващо въздействие на следните отключващи развитието на пристъпа фактори:

- Порфириногенни лекарства: всички барбитурати; антибиотици (doxicyclin, цефалоспорини, макролиди, tubocin, cycloserin, ketoconazol, griseofulvin, и др.); всички сулфонамиди; антиконвулсанти; пиразолонови препарати; естрогени и прогестагени, вкл.орални контрацептиви; diclofenac, piroxicam; aluminium oxide/magnesium oxide; lidocain, verapamil, nifedipin, diltiazem, enalapril, capto pril, reserpine, clonidine; fu rosemide, spironolacton; антидепресанти и транквилизатори; metoclopramide, pitofenone and analgesics, drotaverine; ерготаминови препарати; dimenhydrinat, clemastine, chloropyramine; mercaptopurine, methotrexate, busulfan, tamoxifen и др.
- Връзка на пристъпа с менструалния цикъл; бременност.
- Гладуване, недохранване, остра физическа преумора.
- Скоро прекарана или налична инфекция.
- Алкохол.

2.2.Физикална находка

2.2.1. Болезненост при палпация на корема с възможна лека ригидност, но без дефанс.

2.2.2. Изразена в различна степен (в зависимост от давността на промените и индивидуалния болен) периферна (вяла) или централна невропатия.

2.2.3. Тахикардия и хипертензия.

2.2.4. В някои случаи субфебрилност.

2.2.5. При започваща парализа на дихателната мускулатура отслабват гласът и експириумът.

Пълното развитие на клиничната картина отнема 2 - 4 седмици.

2.3. Общи лабораторни изследвания

Не се установяват специфични промени в кръвта, освен хипонатриемия при някои болни (с припадъци, гърчове или тежки повръщания). Рядко има лека левкоцитоза. При изследване на урината често се установява фалшиво повишение на уробилиногена, което се дължи на увеличен порфобилиноген.

2.4.Специализирани лабораторни изследвания

2.4.1. Извършва се скринингово изследване на урината за повишен порфобилиноген. Предпочита се пробата на Hoesch, която практически е с абсолютна диагностична чувствителност и диагностична специфичност. Положителната проба е сигурно указание за развитието на порфиричен пристъп. При отрицателна проба се отхвърля острият порфиричен пристъп и диагностичните усилия се насочват другаде (изключение прави крайно рядката плумбопорфирия, чиито особености ще се представят по-нататък). Техническото изпълнение на пробата на Hoesch е изключително лесно: Към 1-2 мл реактив на Ehrlich (2% парадиметил-аминобензалдехид в 6 М солна киселина) се добавят 1- 2 капки (не повече!) урина. При положителна проба, т.е. при няколкократно или по-високо покачване на порфобилиногена веднага се появява от бледорозово до малиненочервено оцветяване. Желателно е пробата на Hoesch да може да бъде извършена в лабораторията на всяка МБАЛ. В противен случай болния се насочва незабавно към лечебно заведение със съответната възможност.

2.4.2. При положителна проба на Hoesch се започва веднага лечение и се извършва количествено определяне на аминолевулиновата киселина, порфобилиногена, уропорфирина и копропорфирина в 24-часова урина. Определянето на последните се извършва само в специализирано звено, където трябва да бъде изпратена проба. При пристъп порфобилиногенът се повишава десетки пъти над горната референтна граница (10μmol/24h). Повишението на аминолевулиновата киселина е по-умерено. Уропорфиринът също е увеличен, като обикновено превишава копропорфирина. Последният обаче е по-висок от уропорфирина при вродена копропорфирия.

2.4.3. В специализираното звено се уточнява типът на порфирията довела до остър пристъп чрез флуоресцентно изследване на специфичен за дадена нозологична единица порфирин-белтъчен комплекс в нативна кръвна плазма разредена с фосфатно-буферен физиологичен разтвор. При възбуждане 398 n m плазмата флуоресцира максимално на 626 nm при porphyria variegata и на 618 nm при вродена копропорфирия. При остра интермитираща порфирия или липсва флуоресцентен максимум, или той (твърде нисък) е също на 618 nm. Във втория случай диференциалната диагноза между острата интермитираща порфирия и вродената копропорфирия се основава на това, че при последната копропорфиринът в урината е силно повишен.

2.5. Диагноза и диференциална диагноза на острия порфиричен пристъп.

Основните диагностични критерии са следните: 1. Очертаването на трите клинични синдрома - гастроинтестинален (с коремни болки като най-чест симптом), неврологичен и психичен. 2. Червената урина. 3. Положителната проба на Hoesch. 4 . Специфичните промени при количественото изследване на урината.

Диференциалната диагноза между порфириите, водещи до остър пристъп (без плумбопорфирията) беше описана в IV.3.

2.6. Лечение на острия порфиричен пристъп.

Фармакологично овладяване на пристъпа би могло да се извърши във всяко вътрешно или неврологично отделение на всяка МБАЛ, но само при условие, че лекуващите лекари имат необходимата квалификация за това. В противен случай болният веднага се насочва към специализирано звено - гастроентерологична клиника със съответното звено. При оформени парези и парализи болния се насочва към неврологична клиника. В такъв случай се осъществява необходимият контрол от

страна на специализираното звено.

Незабавно се преустановява въздействието на всички екзогенни фактори, отключващи пристъпа.

2.6.1. Патогенетично лечение.

Състои се в масивни интравенозни вливания на глюкоза, която подтиска биосинтезата на порфиринте. Поставя се абокат. Вливат се от 200 до 400g глюкоза дневно. Предпочита се 10% глюкоза (4 до 8 банки по 500 ml). При хипонатриемия се използва 20% глюкоза. Лечението продължава до постигането на клинична ремисия, като дозата се намалява постепенно. Постигането на биохимична ремисия не е задължителна цел. При липса на гадене и повръщане се назначава максимален прием на олигозахариди през устата (конфитюр, мармалад, сиропи, мед и др.). Ако лечението на пристъпа не е било проведено в специализирана клиника, болният се насочва към такава за окончателно уточняване на диагнозата.

Алтернативен (и по-нов) терапевтичен патогенетичен подход е интравенозното прилагане на хематин, който ефективно подтиска биосинтезата на порфиринте.

При хронични повтарящи се порфирични атаки се препоръчва лекарственият продукт Givosiran 189 mg/ml, инжекционен разтвор, 1 флакон × 1 ml.

Всеки ml разтвор съдържа Givosiran натрий, еквивалентен на 189 mg givosiran - за подкожно приложение.

Терапевтични показания: Givosiran е показан за лечение на остра чернодробна порфирия (acute hepatic porphyria, AHP) при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече.

Препоръчителната доза Givosiran е 2,5 mg/kg веднъж месечно, прилаган чрез подкожна инжекция. Дозата се базира на действителното телесно тегло. Лечението трябва да започне под надзора на медицински специалист с опит в лечението на порфирия. Фармакодинамични свойства и механизъм на действие: GIVOSIRAN е двойноверижна малка интерфериращa рибонуклеинова киселина (миРНК), която причинява разграждане на аминолевулинова киселина синтазата 1 (ALAS1) на информационна рибонуклеинова киселина (иРНК) в хепатоцитите чрез РНК интерференция, като така води до намаляване на индуцираната чернодробна ALAS1 иРНК към нормални стойности. Това води до намаляване на нивата в кръвообръщението на невротоксичните междинни вещества аминолевулинова киселина (ALA) и порфобилиноген (PBG), които са ключовите фактори за причиняване на пристъпи и други болестни прояви на AHP. Максималното намаляване на нивата на ALA и PBG се постига около месец 3 със средно намаляване спрямо базовото ниво 93,8 % за ALA и 94,5 % за PBG и се поддържа с многократно прилагане на дозата веднъж месечно.

Клиничната ефикасност на Givosiran е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебоконтролирано, многонационално проучване (ENVISION).

2.6.2. Симптоматично лечение.

Дозата на прилаганите лекарства се съобразява с тежестта на симптомите.

- За болките. Парентерално - Fentanyl, Pethidine hydrochloride. При липса на повръщане - АСКК,

Acetaminophen и Codeine.

- Антиеметично и невролептично - Chlorpromazsine.
- За тахикардията и хипертензията - бета- блокери.
- При гърчове и епилептиформени припадъци - бромиди или магнезиев сулфат венозно.
- При започваща парализа на дихателната мускулатура - незабавно поставяне на командно дишане.
- При парези и парализи на крайниците - активна физикална рехабилитация. -

При запек – лаксатива.
- При субилеус - Neostigmine.
- При хипонатриемия - интравенозно прилагане на натриев хлорид (10%)
- При инфекция - пеницилинови антибиотици, аминогликозиди, квинолони, Metronidazol.

Приложеното лечение, ако не е започнало с голямо закъснение, довежда до ремисия. Парези и парализи с по-голяма давност могат да останат и след преминаване на пристъпа, причинявайки трайна инвалидност. При късно лечение на парализата на дихателната мускулатура завършекът може да бъде фатален.

2.6.3. Поведение след преодоляване на пристъпа

Най-честото заболяване, водещо до пристъп е острата интермитираща порфирия, която се дължи на вродено ниска активност на ензима порфобилиногендеаминаза. При установени лабораторни данни за това заболяване (вж. IV.) при болния и неговите кръвни роднини след пристъпа се извършва изследване на този ензим в еритроцитите. Пониженатa активност на ензима у роднините свидетелства за латентно носителство на заболяването и риск от развитие на пристъп при въздействие на отключващите фактори. На всички болни и латентни носители се връчва брошура, в която подробно и на достъпен език са описани причините, водещи до пристъп, като изчерпателно са систематизирани “забранените” и “разрешените” лекарства. Представени са данни за хигиенно-диетичния режим, който трябва да бъде спазван (високовъглехидратна диета при достатъчен прием на белтъци, витамини и влакнини; избягване на физическа преумора и инфекции). Брошурата, освен че ползва болния и латентните носители, се представя от тях на лекаря при развитие на друго заболяване, за да бъдат предписани само “безопасни” лекарства. Своевременното установяване на латентно носителство и спазването на указанията в брошурата са от изключителна важност за предотвратяване на острите пристъпи, а при развитието им - за ранното и бързо постигане на ремисия чрез подходящо лечение. Брошурата съдържа необходимата информация не само за болния, но и за лекуващите го лекари извън специализираното звено, включително личния лекар.

При установяване на porphyria variegata (вж. IV), в основата на която стои унаследен дефект на ензима протопорфириноген-оксидаза, при роднините на болния се търси специфичната флуоресценция на кръвната плазма на 626nm. При 50% от възрастните латентни носители се установява такава флуоресценция, т.е. доказването u е белег на латентно носителство, но отсъствието u не може да отхвърли такова носителство. Последното може да се установи в 100% чрез изследване на дефицитния ензим в лимфоцитите. На болните с porphyria variegata и латентните u носители, както и на болните с вродена копропорфирия (тя е много рядко заболяване, дължащо се на вроден дефект на копропорфириноген-оксидазата, която се определя в лимфоцитите), също се връчва споменатата брошура за предпазване от остър пристъп. Определяне на дефицитните ензими при porphyria variegata и вродена копропорфирия все още не се извършва у нас.

2.7. Особености на протичането на пристъпа при плумбопорфирия

Заболяването е изключително рядко. Досега са описани само 4 случая в литературата. В България не е установявано. Пристъпът при 3 от тези 4 случая се е развил преди пубертета.

Биохимичните му особености са следните: силно понижена активност на ензима дехидратаза нδа - аминолевулиновата киселина в еритроцитите (вроденото генерализирано понижение на ензима е първопричината за заболяването);

Силно повишениδе на -аминолевулиновата киселина в урината, превишаващо многократно това на порфобилиногена (пробата на Hoesch може и да не се позитивира);

Повишение на копропорфирина в урината;

Повишение на протопорфирина в еритроцитите. Тъй като изброените промени се

срещат и
при оловна интоксикация, необходимо е тя да бъде отхвърлена чрез изследване на оловото в кръвта.
Терапевтичното поведение не се различава от описаното при другите порфирии, протичащи с пристъп. Фамилната диагностика (откриването на латентни носители измежду родните на болния) се осъществява чрез изследване активността на дехидратазата на δ-аминолевулиновата киселина в еритроцитите.

Специализираното звено трябва да уведоми личния лекар на болния за точната диагноза чрез медицинско направление или епикриза. След навлизане в ремисия болния се наблюдава клинически от личния лекар, а по негова преценка - и от специализираното звено, което, ако е необходимо, извършва съответни изследвания и предприема лечебни мероприятия.

3. PORPHYRIA CUTANEA TARDA

Клиничната картина при porphyria cutanea tarda (PCT), която е най-честата порфирия в човешката патология, се владее от два основни синдрома - дерматологичен (ерозивно-булозна фотосенсибилизация) и хронично чернодробно увреждане. Обикновено PCT се развива след 30-годишна възраст (най-често през петото и шестото десетилетие). Много по-често е у мъже. В основата и стои придобит или вроден дефект на ензима уропорфириноген декарбоксилаза в черния дроб.

3.1. АНАМНЕСТИЧНИ И КЛИНИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗАТА

3.1.1. Кожните симптоми по правило предхождат чернодробните. Болните се оплакват от много лесна кожна ранимост по откритите части на тялото - гърба на китките, дланите и пръстите, лицето, врата и ушите. На същите места се явяват разнокалибрени мехури (от просено зърно до були с големина 3-4 см), които нямат възпалителен вал и се пълни с бистра течност. В някои случаи тя има хеморагичен характер. Мехурите обикновено се разкъсват спонтанно. Разкъсаните мехури и получените от лесната ранимост ерозии бавно се покриват с кафеникави крусти, след отпадането на които остават хиперпигментирани (морави) цикатрикси. Последните бавно се депигментират и стават белезникави. Кожата по откритите части на тялото е по-тъмно пигментирана. Често по зигоматичните области и параорбитално се появява хипертрихоза. Комедоните и милиум-подобните кисти по откритите части са честа находка. При по-голяма давност на промените кожата придобива склеродермоиден характер. Гореописаните проблеми са по-изразени през сезоните с по-усилено слънчево облъчване, а през зимата намаляват.

3.1.2. Оплакванията от страна на черния дроб зависят от степента на изразеност на хроничното му увреждане. В редица случаи те са минимални (слабо изразена тежест в дясното подребрие) или дори липсват. Понякога, при изследване по друг повод, се откриват влошени чернодробни лабораторни показатели. При напреднало увреждане са налице оплаквания както при оформена чернодробна цироза.

3.1.3. При мнозинството случаи се установява продължителна и системна употреба на алкохолни напитки. Често е налице хронична инфекция с хепатит С вирус. В някои случаи има предшестващо лечение с железни препарати и/или кръвопреливания. Употребата на естрогени (вкл. орални контрацептиви) също може да бъде отключващ фактор. При някои случаи има данни за фамилност, но и при тях споменатите екзогенни фактори често играят пускова роля. Нерядко болните са забелязали, че урината им е червена.

3.1.4. Диабетът и язвената болест често придружават PCT.

3.2. ФИЗИКАЛНА НАХОДКА при прегледа и данни от инструменталните и общи лабораторни изследвания

3.2.1. По откритите части на тялото се установяват споменатите вече кожни промени, като едновременно са налице различни техни фази - пресни мехури, ерозии, крусти, хипер- и депигментирани цикатрикси, хиперпигментация и хипертрихоза (зигоматично и параорбитално). Нерядко са налице комедони и и милиум-подобни кисти. Прави впечатление контрастът между тъмния цвят на лицето и по-светлата кожа на торса.

3.2.2. Почти винаги е налице различно изразена хепатомегалия. Чернодробното увреждане бива в различни фази - от лека стеатоза, през стадиите на хроничен хепатит, до напреднала цироза.

На тях съответстват и промените установени при физикалното и инструменталните изследвания. Ехографските изменения са дифузни, но трябва да се има предвид, че при нелекувана РСТ много често се развива първичен рак на черния дроб, т.е. трябва да се търсят и огнищни промени. При облъчване на чернодробен биоптат с UV-светлина се наблюдава червена флуоресценция в отделни мозаечно разположени участъци, която се дължи на отложени порфирини. Хистологично се установява повишено отлагане на желязо в хепатоцитите и Купферовите клетки. Сидерозата е от по-лека степен в сравнение с идиопатичната хемохроматоза, но е по- изразена, отколкото при другите хронични чернодробни заболявания и играе важна патогенетична роля. Светлинно-микроскопски се установяват (предимно перипортално) възпалителни и некротични промени, стеатоза и фиброзни изменения. Нерядко архитектониката е променена циротично.

Хемоглобинът и еритроцитите са с горногранични стойности. Серумното желязо често е леко повишено. Насищането на трансферина е с леко или умерено повишени стойности (над 45%), но не достига срещаните при идиопатичната хемохроматоза 90 - 100%. Феритинът в серума при някои от болните е повишен дву- или трикратно.

Чернодробните ензими в серума (АСАТ, АЛАТ и ГГТ) са разностепенно увеличени. При декомпенсирана цироза показателите за белтъкосинтезната функция на черния дроб клонят към намаление. Въпреки повишената ГГТ, липсват данни за изразена холестаза. Уробилиногенът в урината нерядко е повишен.

Липсват явления на остър порфиричен пристъп.

3.3. ДАННИ ОТ ПОРФИРИНОВАТА ОБМЯНА

Те могат да се получат само в специализирано звено, което предполага насочването на болния към него при съответно съмнение.

Предварително се извършва надеждно скринингово изследване на единична порция урина. При наличие на РСТ резултатът от него винаги е положителен, а при отсъствие - отрицателен, което отхвърля диагнозата РСТ, намираща се в активна фаза. При положителна скринингова проба се преминава към изследването на порфиринте в 24-часова урина, изследване на уропорфирин в кръвна плазма, порфирин-белтъчен комплекс и порфирини в еритроцитите.

При изследване на 24-часова урина се установява силно покачване (десетки или стотици пъти) на уропорфирина при леко до умерено повишение на копропорфирина. Аминолевулиновата киселина и порфобилиногенът в урината не се променят. Уропорфиринът в кръвната плазма (референтна граница до 1,4nmol/24h) също се повишава десетки или стотици пъти. Порфиринте в еритроцитите са нормални. Порфирин-белтъчният комплекс в разредена кръвна плазма дава силно изразена флуоресценция на 618 nm. Еритроцитната активност на ензима уропорфириноген-декарбоксилаза е намалена само при случайте с фамилна РСТ и латентните u носители измежду родините.

Липсва корелация между нарушението в порфириновата обмяна и тежестта на чернодробното увреждане.

3.4. ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Диагнозата се поставя въз основа на описаната полиморфна дерматологична картина, характерните за PCT промени в порфириновата обмяна и клиничните и параклинични изследвания от страна на черния дроб.

Наложителна е диференциалната диагноза със следните булозни порфирии:

- Porphyria variegata. Кожната симптоматика при нея е практически същата както при PCT, но порфирин-белтъчният комплекс флуоресцира не на 618nm, а на 626nm. В извънпристъпен период копропорфиринът често е по-висок от уропорфирина.
- Вродена копропорфирия. Има сходна с PCT кожна симптоматика и порфирин-белтъчният комплекс също е на 618nm, но водеща при нея е копропорфиринурията, а не уропорфиринурията. Освен това, тя винаги протича с остри пристъпи.
- Вродена еритропоетична порфирия (болест на Gunther). Също се характеризира с повишение на уропорфирина (дори в по-голяма степен от PCT) и порфирин- белтъчният комплекс е на 618nm. Порфиринте в еритроцитите обаче не са нормални, както при PCT, а са много силно повишени. Започва в най-ранно детство и кожните промени не са ерозивно-булозни, а булозно-улцерозни и булозно- некротични, като водят до тежки обезобразявания, каквито не се наблюдават при PCT. Хемолитичните прояви (каквито липсват при PCT) са много чести, а понякога фатални. Те водят до изразена спленомегалия, каквато няма при PCT.

При непорфиричните булозни дерматози (болест на Duhring, epidermolysis bullosa, erythema exsudativum multiforme, hydroa aes tivale, pemphigus vulgaris) не се откриват описаните при PCT отклонения в обмяната на порфиринте. Същото се отнася и за другите заболявания, които протичат с хиперпигментация и хипертрихоза. Понякога при пелагра или пелагроид се срещат нехарактерни промени в порфириновата обмяна, но там лесната кожна ранимост, мехурите и хипертрихозата не са типични.

3.5. ЛЕЧЕНИЕ на PCT

Първата терапевтична намеса трябва да бъде възможното отстраняване на основните пускови фактори - алкохолна консумация, употреба на естрогени и железни препарати. Изследват се маркерите на хепатитните вирусни инфекции. Установяването на хепатит С доизяснява етиологията. Целесъобразността на провеждането на антивирусна терапия трябва да бъде обсъдена конкретно при всеки болен. Чернодробното увреждане се лекува съобразно неговата изразеност. Приложение намират различни хепатопротектори.

Временно трябва да се избягва слънчевото облъчване и работата водеща до травми (вкл. микротравми) на ръцете. В слънчеви дни е уместно носенето на шапка с широка периферия и дори тънки ръкавици.

За специфично лечение на порфириновата обмяна при новооткритите случаи с успех се прилагат два алтернативни патогенетични метода: А. Масивни кръвопускания и Б. Ниски дози Chloroquine. Уропорфиринът в плазмата използваме като основен критерий за мониториране на лечението.

3.5.1. Масивни кръвопускания

Благоприятният им ефект се свързва с намаляване на хепатосидерозата. Извършват се по следната схема: по едно кръвопускане от 500 m l седмично в 4 поредни седмици, последвани от по едно кръвопускане от 500 ml на всеки 4 седмици. Кръвопусканията се преустановяват при спадане на уропорфирина в плазмата под 10 nmol/l. Успоредно с това се понижава и първоначално високата уропорфиринова екскреция в урината. Подобрението в обмяната на порфиринте се съпътства от изразено подобрение на дерматологичния синдром, достигащо до практическо оздравяване. Значително се подобряват и чернодробните лабораторни показатели.

Ремисия се постига при всички болни лекувани с кръвопускания. Количеството пусната кръв варира между 2 и 6L при различните болни (средно 3,5 L, т.е. 7 кръвопускания, чието извършване отнема около 3 1/2 месеца).

Кръвопусканията се извършват при минимална стойност на систоличното артериално налягане от 110 mmHg. Те не се прилагат при изразена сърдечна или дихателна недостатъчност, нестабилна стенокардия, декомпенсиран диабет, бъбречна недостатъчност и други застрашаващи живота състояния. Грипът и други интеркурентни заболявания представляват временни противопоказания. Кръвопусканията се извършват и при порфирици с хетерозиготна □- таласемия.

Кръвопусканията се понасят учудващо добре от болните. В края на лечението хемоглобинът и еритроцитите спадат съответно с не повече от 20g/l и 0,5 - 1 x 10^{12}/l. Кръвопусканията обикновенно се извършват амбулаторно, но при по-възрастни болни или наличие на съпътстващи хронични заболявания е уместно първите 4 кръвопускания да се направят в клинична обстановка. Необходимо е след кръвопускане болният да остане в лежащо положение около 15 - 20 мин.

3.5.2.Ниски дози Chloroquine

Между хлороквина и отложените в черния дроб порфирини се образуват водно разтворими комплекси, които лесно попадат в плазмата и усилено се отделят с урината. Така черният дроб се отбременява от порфирините и се постига ремисия. Лечението се провежда задължително с много ниски дози - само 2 дни в седмицата по 0,125 или 0,250g орално при еднократен дневен прием. По-големите дози могат да доведат до развитие на остра центролобуларна хепатонекроза при някои болни с РСТ. Най-често се прилага Chloroquine diphosphate. Лечението се провежда амбулаторно. При новооткрити случаи то отнема по-дълго време от лечението с кръвопускания (между 5 и 15 месеца). При мнозинството се получава клинична и биохимична ремисия. Неголяма част от болните не отговарят на хлороквиновото лечение.

При новооткрити случаи с РСТ предпочитаното лечение е това с кръвопускания, поради получаването на по-бърз положителен ефект с него. При по-тежко засегната порфиринова обмяна (плазмен уропорфирин > 200 nmol/l) го комбинираме с ниски дози Chloroquine, което ускорява постигането на ремисия.

Кръвопусканията (но не и придружаващият ги биохимичен контрол) биха могли да се извършват от личния лекар на болния. Всички болни са нетрудоспособни през първия месец от лечението, за което се издава болничен лист. Временната нетрудоспособност при физическите работници и работещите на открито се продължава до постигане на дерматологична ремисия.

3.6. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОСТИГАНЕ НА РЕМИСИЯ

Далечните резултати от лечението на РСТ зависят от това дали продължава въздействието на факторите, отключващи развитието на клиничните явления (алкохол, носителство на хепатит С вирусна инфекция, фамилност). Много от лицата, при които е получена ремисия, получават рецидив след различни срокове. Поради това, след постигната ремисия, болните се привикват веднъж годишно на контролно изследване в специализираното звено. Проверява се нивото на уропорфирина в плазмата. При започващ рецидив то се покачва преди да се явят дерматологичните изменения и преди да се влошат чернодробните лабораторни показатели. При тези ранни субклинични (или "биохимични") рецидиви се прилага няколкомесечно амбулаторно лечение с ниски дози Chloroquine, след което болният отново навлиза в биохимична ремисия. Само при лица, които не отговарят на хлороквиновото лечение се прилагат кръвопускания. Ежегодното контролно изследване е важен фактор за предотвратяване на клиничните рецидиви и по-нататъшното развитие на чернодробното увреждане.

При порфириците с хепатит С, които са подходящи за интерфероново лечение, е желателно предварително да се постигне ремисия на РСТ чрез кръвопускания, т.е. да

се отстрани хепатосидерозата. При лицата с оформена цироза е необходим редовен ехографски контрол с оглед своевременното установяване на първичен чернодробен рак.

3.7.ИНФОРМАЦИЯ ЗА БОЛНИЯ

На болните се съобщава, че страдат от сравнително рядко веществообменно заболяване, което обаче подлежи на успешно лечение. Набляга се на необходимостта от спиране употребата на алкохолни напитки. Изтъква се важната роля на годишното контролно изследване за предотвратяване на клиничните рецидиви.

4. PORPHYRIA VARIEGATA, изявена с кожна симптоматика

Освен с остър пристъп, porphyria variegata може да се изрази и с ерозивно-булозна фотосенсибилизация, причинена от отложените в кожата порфирини и въздействието на слънчевите лъчи. При много от болните никога не се развива остър пристъп, а единственият синдром е кожният. Той е напълно сходен с този при PCT.

Точната диагноза се поставя от специализираното звено въз основа на повишената екскреция на порфирини с урината (често, но не задължително, копропорфиринът е по- висок от уропорфирина) и строго специфичния за заболяването порфирин-белтъчен комплекс в нативна кръвна плазма с изявен флуоресцентен максимум на 626nm. В изпражненията силно се увеличава протопорфиринът и по-малко копропорфиринът. За разлика от PCT, хронично чернодробно увреждане не се развива.

Ефикасно лечение на фотосенсибилизацията не съществува. Необходимо е предпазване от действието на слънчевите лъчи и от травми (вкл. микротравми) по ръцете. Възможностите на фамилната диагностика са описани в алгоритъма при порфирии, протичащи с остър пристъп.

Необходимо е болните от porphyria variegata с изявена кожна симптоматика да бъдат професионално ориентирани към работа на закрито, избягваща микротравми по ръцете. При липса на такава възможност (напр. при нисък образователен ценз) те са трайно нетрудоспособни.

5. ВРОДЕНА КОПРОПОРФИРИЯ с кожна симптоматика

Вродената копропорфирия, която е доста рядко заболяване, се изразява главно с ***невровисцерални симптоми***, но при около 30% от случаите допълнително се наблюдава и фотосенсибилизация, която се изразява главно в хиперпигментация и хипертрихоза по откритите части на тялото.

Подобно на PCT, порфирин-белтъчният комплекс в плазмата има флуоресцентен максимум на 618nm, но копропорфиринът в урината изразено преобладава над уропорфирина. При остър порфиричен пристъп се повишават в урината □- аминолевулиновата киселина и особено порфобилиногенът. Изследванията се извършват в специализираното звено.

Кожните промени не подлежат на ефективно лечение. Необходимо е предпазване от действието на слънчевите лъчи и микротравми по ръцете. Необходима е съответна професионална ориентация. При невъзможност за такава болните са трайно нетрудоспособни.

6. ЕРИТРОПОЕТИЧНА ПРОТОПОРФИРИЯ

Еритропоетичната протопорфирия е генетично заболяване, дължащо се на унаследен частичен дефицит на ензима ферохелатаза.

6.1. КЛИНИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗАТА

Заболяването се характеризира с еритемно-едематозна фотосенсибилизация, проявяваща се още в детска възраст. След краткотрайно излагане на слънце се явява

болезнено и оточно зачервяване по откритите части на тялото. То преминава известно време след прекратяване на облъчването, но след поредица от подобни епизоди релефът на кожата постепенно загрубява. Тя лихенифицира, придобива восъчноподобен цвят и наподобява портокалова кора. Тези промени са най-изявени по носа и бузите. Около устните се образуват радиални рагади и набръчквания, но никога не се достига до обезобразявания. Често се установяват данни за фамилност, но не при всичките носители има клинични изяви.

6.2. ФИЗИКАЛНА НАХОДКА ПРИ ПРЕГЛЕДА

След излагане на слънце по лицето, врата, ушите и гърба на дланите и пръстите се наблюдава болезнен едематозен еритем. Дори и да не е имало скорошно облъчване, налице е трайно загрубяване на релефа на кожата по откритите части с описания по- горе характер. Обикновено не се установяват ерозии, мехури и лесна ранимост.

6.3. ОБЩИ ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

При повечето от болните не се установяват промени. При някои от тях има лека микроцитна хипохромна анемия, а при други - слаби, неспецифични промени в чернодробните лабораторни показатели. Липсват данни за хемолиза.

6.4. СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Протопорфиринът в еритроцитите е увеличен десетки пъти над горната референтна граница. Профирин-белтъчният комплекс в кръвната плазма има флуоресцентен максимум на 632nm при възбуждане 408nm. Липсват промени при изследване на порфирините в урината, тъй като протопорфиринът не преминава през бъбречния филтър. При родните-латентни носители не се установява повишение на протопорфирина.

6.5. ПРОТИЧАНЕ НА ЕРИТРОПОЕТИЧНАТА ПРОТОПОРФИРИЯ

При повечето болни заболяването има доброкачествен ход, особено ако се избягва слънчевото облъчване. Сравнително честа е холелитиазата, като конкрементите съдържат и протопорфирин (флуоресцират червено на UV-светлина). При около 5-10% от болните, без ясно установима причина, се развива тежко дифузно чернодробно увреждане с интрахепатална холестаза, което в повечето случаи напредва бързо и завършва фатално. Отлагат се изключително големи количества протопорфирин в черния дроб и жлъчните пътища. Копропорфиринът в урината може да се увеличи.

6.6. ДИАГНОЗА

Поставя се от специализираното звено въз основа на еритемно-едематозната фотосенсибилизация, съчетана със строго специфичните промени в порфириновата обмяна. Последните изключват необходимостта от диференциална диагноза с други фотодерматози. При развитие на тежко дифузно чернодробно увреждане и холестаза с неясна етиология, анамнестичните данни за такъв тип фотосенсибилизация и характерните кожни промени са основание за изследване на порфириновата обмяна, чрез което ще се постави диагнозата.

6.7. ЛЕЧЕНИЕ

Избягването на слънчевата светлина е основен фактор за предотвратяване на фотодерматозата. Това налага освобождаването от военна служба и подходяща професионална ориентация (работа на закрито). Ползата от оралното приемане на □-каротин (той се отлага в кожата, където абсорбира светлината и свързва свободните радикали) е дискусионна.

Засега у нас не съществува надеждно лечение при развитие на остро дифузно

холестатично увреждане. Прилага се симптоматична терапия.

7. ВРОДЕНА ЕРИТРОПОЕТИЧНА ПОРФИРИЯ

Вродената еритропоетична порфирия (ВЕП, болест на Gunther) е твърде рядко заболяване. В литературата са описани около 100 болни, а в България досега е установен само 1 случай. ВЕП се дължи на частичен дефицит на ензима уропорфириноген III-косинтаза.

7.1. КЛИНИЧНА КАРТИНА И ДАННИ ОТ ЛАБОРАТОРНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ВЕП е най-тежко протичащата от всички порфирии. Проявява се още в най-ранно детство (началната u поява у възрастни е рядкост). Клиничната картина се владее от два синдрома: А. Дерматалогичен и Б. Хемолитичен.

7.1.1. Дерматологичен синдром. Обуславя се от отложени в кожата порфирини (уропорфирин I, копропорфирин I), свръхобразувани в еритропоетичната тъкан, поради вродения ензимен дефект. Краткотрайното излагане на слънце води до тежка булозно-улцерозна и дори булозно-некротична фотосенсибилизация. Случайните микротравми и лесно разкъсващите се мехури по откритите части на тялото оставят дълбоки торпидни язви, които често загнояват. При бавното си зарастване те образуват много груби обезобразяващи цикатрикси, които са хиперпигментирани или депигментирани. Тежките деформации засягат най-често пръстите (особено крайните фаланги), носа, устните, бузите, клепачите и ушите. Могат да се увредят и роговиците, което да причини слепота. В дентина се отлагат порфирини, поради което зъбите са червенокафяви. Те флуоресцират червено на UV-светлина. Налице е изразена хипертрихоза. Поради отделящите се порфирини урината е тъмно червена. Пелените на новороденото също се оцветяват в червено от урината и мекониума. Изследването на порфириновата обмяна, което се извършва в специализираното звено, установява следното: много високо отделяне на порфирини с урината при силно изразено преобладаване на уропорфирин I над уропорфирин III; □-аминолевулиновата киселина и порфобилиногенът в урината не са променени; порфирините в еритроцитите са изключително високи; уропорфиринът в плазмата е силно повишен.

7.1.2. Хемолитичен синдром. Хемолизата, дължаща се на големите количества уропорфирин I в еритроцитите, е разностепенно проявена у различните болни. Характеризира се с иктер, понижение на хемоглобина и броя на еритроцитите, анизоцитоза, пойкилоцитоза, полихромазия, ретикулцитоза, базофилна пунктуация, неконюгирана хипербилирубинемия и липса на хаптоглобин. При костно-мозъчна пункция се установява еритроидна хиперплазия. Развива се спленомегалия, която също допринася за анемията и може да доведе до левкопения и тромбоцитопения. Последната може да бъде причина за хеморагична диатеза. Тежко изявеният хемолитичен синдром понякога води до фатален изход.

При редките случаи с начална изява на ВЕП в по-късна възраст хемолитичните промени са леки или липсват. При ВЕП не се развиват остри порфирични пристъпи.

7.2. ДИАГНОЗА

Поставя се от специализираното звено въз основа на съчетанието между тежка булозна фотодерматоза и хемолитичен синдром, развиващи се от ранна детска възраст, и силно изявените промени на порфириновата обмяна.

7.3. ЛЕЧЕНИЕ

Необходимо е изключително старателно избягване на слънчевата светлина. При загнояване на кожните лезии вътрешно и външно се прилагат антибиотици, за да се предотвратят обезобразяванията чрез по-бързо зарастване.

При по-тежки хемолитични явления се извършват кръвопреливания. Когато кръвопреливанията са чести, необходимо е успоредно да се прилага и Desferal, за да се избегне хепатосидерозата. При чести животозастрашаващи хемолитични прояви се препоръчва спленектомия, която има добър ефект. Мнозинството от болните са практически не трудоспособни.

8. Списък на разрешените лекарства при порфирии, протичащи с остър пристъп

Аналгетици, антипиретици и НСПВС	**Антибактериални средства**	**Антивирусни средства**
Acidum acetylsalicylicum	***Аминоглюкозиди***	Abacavir
Alfentanil	Amikacin	Aciclovir
Codeine	Azithromycin	Didanosine
Dihydrocodeine	Gentamicin	Famciclovir
Ethylmorphine	Kanamycin	Ganciclovir
Fentanyl	Neomycin	Interferon
Ibuprofen	Streptomycin	Lamivudine
Indometacin	Tobramycin	Ribavirin
Ketoprofen	***Пеницилини***	Tenofovir
Methadone	Amoxicillin	Valaciclovir
Morphine HCL	Ampicillin	Zalcitabine
Nalbuphine	Amoxicillin and enzyme inhibitor	
Naproxen	Ampicillin + Sulbactam	***Антимикотици***
Paracetamol	Benzylpenicillin	
Pethidine	Clavulanic acid	
Sufentanil	Cloxacillin	Flucytosine
Sulindac	Dicloxacillin	Nystatin
Tinctura opii simplex	Oxacillin	***Антипротозоа***
	Piperacillin	
	Piperacillin + Tazobactam	Quinine
	Ticarcillin	Chloroquine
	Хинолони	Primaquine
	Ciprofloxacin	Pyrimethamine
	Norfloxacin	***Туберкулостатици***
		Ethambutol
		Streptomycin

Средства за местна анестезия	**Средства за обща анестезия и миорелаксанти**	**Анксиолитици, антидепресанти, сънотворни и седативни средства**
Benzocaine	Aether pro narcosi	Bromazepam
Bupivacaine	Atropine	Calcii bromidum
Cocaine hydrochloride	Cyclopropane	Clonazepam
Lidocaine	Droperidol	Diazepam
Procaine	Epinephrine	Estazolam
Tetracaine	Fentanyl	Fluoxetine
	Ketamine	Fluphenazin

	Morphine	Haloperidol
Не са наблюдавани порфирични пристъпи след прилагане на местна анестезия.	Naloxone	Mianserin
	Neostigmine	Midazolam
	Nitrogenii oxydum	Natrii bromidum
	Pancuronium	Orocetam
	Pethidine	Piracetam
	Propofol	Temazepam
	Suxamethonium	Triazolam
	Tubocurarin	Valeriana
		Zopiclone

Антиалергични и антиастматични средства	**Периферни и мозъчни вазодилататори; антимигренозни средства**
Beclometasone	Acetysal
Chlorpheniramine	Ibuprofen
Diphenhydramine	Dexamethasone
Epinephrine	Naftidrofuryl
Hydrocortisone	Piracetam
Mequitazine	Pizotifen
Ketotifen	
Promethazine	
Salbutamol	

Антистенокардни, антиаритмични, антихипертензивни и диуретични средства	**Кардиотонични и антихипотензивни средства**	**Анти-ревматоидни, антиподагрични и Антиостеопорозни средства**
Бета - блокери: Калиеви и магнезиеви соли	Adenosine	Калциеви соли
Acebutolol	Digitoxin	Allopurinol
Acetazolamide	Digoxin	Azathioprine
Acidum ethacrinicum	Dobutamine	Calcitonin
Amiloride	Dopamine	Chloroquine
Atenolol	Epinephrine	Colchicine
Bisoprolol	Lanatoside	Dexamethasone
Captopril	Norepinephrine	Glucosamine Sulfat
Carvedilol	Propranolol	Hydrocortisone
Cilazapril	Ramipril	Methylprednisolone
Diazoxide	Sotalol	D-Penicillamine
Triamterene/Hydrochlorothiazide	Streptokinase	Prednisolone
Dipyridamole	Trandolapril	Prednisone
Eprosartan	Triamterene/Hydrochlorothiazide	
Fosinopril	Triamteren	
Furosemide	Trimetazidine	
Glyceryl trinitrate	Valsartan	

Guanfacine	Quinapril	
Heparin		
Hydrochlorothiazide		
Labetalol		
Lidocaine*		
Lisinopril		
Metoprolol		
Molsidomine		
Oxprenolol		
Pindolol		
Prazosin		
Propranolol		

Антитуморни средства	**Антиепилептични и антипаркинсонови средства**	**Антиконвулсанти**
L-Asparaginase	Amantadine	Clonazepam
Bleomycin	Clonazepam	Diazepam
Cisplatin	Diazepam	Gabapentin
Dactinomycin	Gabapentin	Magnesii sulfas am p. (парентерално)
	Magnesii sulf. amp.	Vigabatrin
	Trihexyphenidyl	
	Vigabatrin	

Вегетотропни средства	**Антипсихотици и Психотропни средства**
Бета-блокери	Chlorpromazine
Atropine	Clonazepam
Epinephrine	Diazepam
Galantamine	Droperidol
Neostigmine	Estazolam
Nicergolin	Fluphenazine
Prazosin	Gabapentin
Reserpine	Haloperidol
Salbutamol	Lithium carbonate
	Mianserin
	Orocetam
	Periciazine
	Piracetam
	Temazepam
	Triazolam
	Trifluoperazine

Средства, повлияващи дихателната система	**Средства, повлияващи отделителната система**	**Противо-липидемични средства**

Acetylcysteine	Диализни разтвори	Colestipol
Atropine		Colestiramine
Beclometason		Lecithin
Budesonide		Probucol
Codeine		Bezafibrate
Dextromethorphan		Clofibrate
Diphenhydramine/combinations	**Уроантисептици**	
Diphenhydramine	Hexamin	
Epinephrin		
Fusafungin		
Ketotifen		
Pseudoephedrine		
Salbutamol		

Средства повлияващи храносмилателния тракт, панкреаса, черния дроб и жлъчните пътища	**Антиацидни средства, мукозопротектори, прокинетици, спазмолитици и антиеметици**	**Средства при заболавания на червата и панкреаса**
Антихеликобактерни средства	Алуминиеви, бисмутови, калциеви, магнезиеви и натриеви соли, окиси и прекиси	Активен въглен
Amoxicilline		Глюкокортикоиди
Amoxicillin/Clavulanic acid		Панкреасни ензими
Azithromycin	Aluminium hydroxide/Magnesium hydroxide/Simethicone	Пектин
Bismuthi subcitras colloidalis	Almasilate	Aprotinine
Famotidine	Atropin	Azathioprine
	Chlorpromazine	Beclometason
	Domperidone	Saccharomyces boulardii
	Magaldrate	Infliximab
	Pirenzepine	Kaolin
	Sucralfat	Loperamide
		Mesalazine
		Simethicone
		Somatostatin

Слабителни средства	**Средства при заболявания на черния дроб и жлъчните пътища**
Bisacodyl	Глюкокортикоиди
Macrogol,combinations	Acidum tiocticum
Lactulose	Ademetionine
	Azathioprine
Magnesii sulfas	Chenodeoxycholic acid
Neostigmine	Chloroquine

Senna	Deferoxamine
Всички нерезорбиращи се средства (или слабо резорбиращи се) препарати	Essentiale Phospholipids
	L-Ornithine-L-Aspartate
	Interferon
	Lamivudine
	Lecitin
	D-Penicillamin
	Ribavirin
	Tenofovir
	Ursodeoxycholic acid

XV. МУКОВИСЦИДОЗА - ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ

1. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Муковисцидозата (кистозна фиброза) е най-разпространеното автозомно-рецесивно генетично заболяване сред хората от бялата раса с честота на изява от 1:2000 до 1:4000 живородени деца. Всяка година в България се регистрират около 25 деца с това заболяване. Засегнатият ген е локализиран в дългото рамо на 7-ма хромозома, чиито мутации са повече от 1000. Поради възникналата мутация се кодира синтезирането на патологичен протеин, блокиращ хлорните канали на мембраните в епителните клетки, наречен кистичен фиброзен трансмембранен регулатор (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - CFTR). Засягат се всички екзокринни жлези, като по-тежко се увреждат дихателната система, гастро-интестиналния тракт и панкреаса. Заболяването се характеризира с прогресивно увреждане на функцията на белия дроб до дихателна недостатъчност, панкреатит с панкреасна недостатъчност, чернодробно увреждане, прогресиращо до цироза, нарушен чревен мотилитет, безплодие, високи стойности на електролитите в потта.

Полиорганното засягане налага мултидисциплинален подход за диагнозата и лечението, което да осигури по-дълга преживяемост и по-добро качеството на живота на пациентите. Благодарение на това, средната продължителност на живота на болните в Европа от 14 години през 1969 г. се е повишила до над 40 години понастоящем. При всички пациенти водещо е белодробното заболяване. То е и най-честа причина за летален изход, но засягането на гастроинтестиналния тракт е също така тежко и инвалидизиращо. Обект на гастроентерологията са пациенти, диагностицирани още в ранна детска възраст, новодиагностицирани пациенти с по-лека форма на заболяването, както и такива с атипични форми на кистична фиброза.

2. КЛИНИЧНА ИЗЯВА И ДИАГНОЗА

2.1. Панкреасно засягане

Пациентите без изявена панкреасна екзокринна недостатъчност може периодично да имат епизоди на остър панкреатит или клинични белези на хроничен панкреатит. Поради това при коремна болка е необходимо изследване на амилаза (серум и урина) или липаза, С-реактивен протеин, хематологични показатели, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛДХ, глюкоза, абдоминална ехография, обзорна рентгенография на корема, а при необходимост – други лабораторни и изобразителни изследвания (КТ или МРТ, вкл. виртуална холангио-панкреатография, ендоскопска ехография или ендоскопска ретроградна холангио-панкреатография -ЕРХП. Често епизодите на панкреатит се последват от намаляване на панкреасната екзокринна функция.

Панкреасна екзокринна недостатъчност се открива в 90% от болните с муковисцидоза. Проявява се в различни етапи от хода на заболяването поради редуцирана бикарбонатната секреция (хиперацидитет, дезактивиране на ензимите); хиперконцентрация на панкреасния сок (преципитация на белтъци в каналчетата). Наблюдава се малабсорбция, съответно дефицит на мастноразтворими витамини и др. Задължителен етап в диагностиката и определяне на нуждите на пациента от заместителна терапия е провеждане на дихателни тестове, определяне на количество фекални масти или еластаза 1 и др.

Честотата на диабета (ендокринна панкреасна недостатъчност) при пациенти с муковисцидоза нараства значително с възрастта и се среща само при пациенти с екзокринна панкреасна недостатъчност. Като причини за това се сочат нарушаването на архитектониката на островните клетки, фиброзата и мастната инфилтрация на панкреаса. ОГТТ е приет за основен метод за диагностика на диабет при пациенти с муковисцидоза. Допълнително е необходимо изследване на гликирания хемоглобин (HbA1c), кръвно-захарен профил, изследване на серумния инсулин и С-пептид.

2.2. Интестинална обструкция

Мекониум илеус се среща при около 15% от новородените с кистична фиброза, най-често - при болните с панкреасна недостатъчност. При подрастващи и възрастни пациенти се развива частична подостра обструкция (дистален интестинален обструктивен синдром – DIOS, или „мекониум илеус еквивалент"). Клинично се изявява с тежка констипация и коремна болка. Червото е изпълнено с твърди фекални маси, които лесно се палпират в дясната или лява коремна половина. Обзорната рентгенография на корема установява дилатирани тънкочревни бримки, хидро-аерични сенки и дилатиран колон, изпълнен с фекални материи. Състоянието може да се усложни с перфорация и перитонит. КТ на корема е полезен в диференциалната диагноза.

2.3.Гастроезофагеална рефлуксна болест

Гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) се среща значително често при пациенти с муковисцидоза, поради стомашния хиперацидитет.

2.4. Жлъчно-чернодробно засягане

Около 30% до 60% от пациентите с муковисцидоза развиват чернодробна стеатоза, фокална или мултинодуларна билиарна цироза, с или без съответните усложнения. Холелитиаза и холецистит са срещат много често при болните с кистична фиброза. При всички пациенти се препоръчва да бъдат извършени следните изследвания: чернодробни ензими (АСТ, АЛТ, ГГТ, АФ), билирубин, общ белтък, албумин, протромбиново време (INR), хематологични показатели с ДКК, глюкоза; абдоминална ехография с Доплер, а при показания и ендоскопска (ЕРХП) или МР-(МРХП) холангио- или холангиопанкреатография, както и ФГС за диагноза и контрол на езофагеални варици.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1.Корекция на малдигестия и малабсорбция

3.1.1. Висококалорийна диета

Загубата на телесна маса и поднорменото тегло са често срещани при пациентите с муковисцидоза и затова оценката на хранителния статус е неделима част от прегледите и всяка хоспитализация. Препоръчва се обща висококалорийна диета със заместване на съответните дефицити. Особено подходящи са висококалорийните храни и протеинови разтвори (напитки). При всеки пациент трябва да се определят индивидуалните енергийни нужди, вносът на протеини и калории, както и да бъдат извършени някои специфичните лабораторни изследвания (серумни нива на витамини, албумин, серумна холинестераза, микроелементи и др.). При болните с ИТМ под 19 или тези с напреднало заболяване се предпочита ентерално хранене. След тежки операции или предстояща белодробна трансплантация за кратко време се препоръчва тотално парентерално хранене. Телесното тегло на пациентите се следи на всеки 2-3 дни.

При наличие на диабет не се ограничава калорийния внос. Пациентите се повлияват добре от богатата въглехидратна диета.

3.1.2. Панкреасна ензимна заместителна терапия

Ензимните препарати, използвани за корекция на панкреасните ензими се приемат в началото на всяко хранене. Те се дозират индивидуално с оглед достигане и поддържане на оптимално тегло, адекватен чревен мотилитет и предпазване от тежка констипацията. Обективен метод за оценка ефективността на ензимната заместителна терапия е изследването на фецес за неутрални масти или еластаза1.

3.1.3. Витамини

За пациенти с муковисцидоза се препоръчва заместителна терапия с мастно разтворими витамини. Провежда се орално или мускулно. Препоръчителните дози при панкреасна екзокринна недостатъчност са представени на таблица 33. Оралният прием на калций трябва да надвишава 1.5 g/дневно. Заместителна терапия с калциеви препарати се провежда обикновено в доза от 1000-15000 mg/дневно. Препоръчителна е и профилактика на остеопорозата. При нормален прием на храна (пълноценно хранене) не е необходимо заместване с водно-разтворими витамини, освен в случаите с ограничен внос на храна или след резекция на илеума.
Витамин В 12 може да бъде приложен при доказване на дефицит.

Таблица 33. Препоръчителна заместителна терапия с мастноразтворими витамини и калций при болни с муковисцидоза и панкреасна екзокринна недостатъчност

Заместителна терапия	**Доза**
Витамин А	40 000-100 000 IU / дневно
Витамин Е	100- 400 mg / дневно
Витамин D	400-800 IU / дневно
Витамин К*	1 mg/ дневно до 10 mg/ седмично

* холестаза, екзокринна панкреасна недостатъчност

3.2. Лечение на остър и хроничен панкреатит

Провежда се съответно стандартно лечение с аналгетици, инхибитори на протонната помпа (ИПП), антибиотици, панкреасни ензими и други.

3.3. Корекция на хиперацидитета

Препоръчва се при симптоми на ГЕРБ, както и при болните с екзокринна панкреасна недостатъчност, поради инактивиране на екзогенните ензимни препарати от подкиселяването на дуоденалното съдържимо. Прилагат се ИПП в стандартни дози, приети половин час преди хранене.

3.4. Корекция на моторните нарушения

При болните с кистична фиброза, нарушения в гастроинтестиналния мотилитет се наблюдават най-често в случаите на неадекватното ензимно заместване, некоригиран хиперацидитет или диабет.

При дистален интестинален обструктивен синдром (DIOS) се препоръчва прием на препарати, съдържащи полиетилен гликолол, разтворени в 4 литра вода за 2 часа през устата, както и клизми със Sodium Amidotrizoate (напр. Gastrografin), в обем до 480 ml с физиологичен серум до 1 литър. При оптимално задържане клизмите имат добър ефект. Рядко се налага хирургична интервенция или поставяне на перкутанна ендоскопска гастро-/ентеростома.

3.5. Лечение на диабет

Лечението и контрола на диабета, както и профилактиката на усложненията се провеждат по общите правила, но без редукция на калорийния внос. При нужда е показано заместително инсулиново лечение.

3.6. Лечение на жлъчно-чернодробните заболявания

За профилактика и лечение на интрахепатална холестаза, лечение на чернодробна

стеатоза и някои форми на холелитиаза, е показано приложението на урзодезокси холева киселина в стандартни дози – 15 mg/kg тегло.

При жлъчна инфекция се провежда лечение с антибиотици. В случаите с холелитиаза се обсъжда нуждата от холецистектомия, а при обструкция на жлъчните пътища – оперативен или ендоскопски дренаж.

Тежкото мултиорганно засягане при пациентите с муковисцидоза налага стриктното им проследяване от най-ранна възраст, дългогодишна поддържаща терапия, както и тяхното обучение с оглед избягване на усложнения. За адекватното лечение на кистичната фиброза е нужно сформиране на екипи от различни специалисти (пулмолог, гастроентеролог, ендокринолог, хирург, диетолог и др.).

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011 г., доп. ДВ бр.24 от 12.03.2013г.) на министъра на здравеопазването.