

Актуальные вопросы гастроэнтерологии

Ректор ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, д.мед.н., профессор, член-корр. НАМНУ **Игнатенко Г.А.**

Зам. глав. врача по медицинской части ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина», д.мед.н. **Момот Н.В.**

Зав. кафедрой факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, д.мед.н. **Моногарова Н.Е.**

Заведующий кафедрой терапии им. А.И. Дядыка ФНМФО ФГБОУ ВО «ДонГМУ» МЗ РФ, к.мед.н. **Тарадин Г.Г.**

Заведующий гастроэнтерологическим отделением ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина», главный внештатный специалист по гастроэнтерологии МЗ ДНР **Никулин И.Ю.**

Доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, к.мед.н. **Голубова О.А.**

Ассистент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ **Забазнова Ю.В.**

Актуальность

- Наиболее распространенными заболеваниями в мире можно назвать болезни органов пищеварения.
- Отмечается неуклонный рост данной патологии.
- В России смертность от патологии желудочно-кишечного тракта занимает третье место.
- Так же следует отметить изменение структуры данной патологии (увеличивается распространенность заболеваний, связанных с вестернизацией образа жизни).

Обсуждаемая патология

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Стеатозная болезнь печени
- Цирроз печени
- Заболевания, ассоциированные с *H. pylori*
- Заболевания кишечника
- Панкреатиты

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- Самым распространенным заболеванием считается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Отмечается неуклонная тенденция к дальнейшему росту. Особенно этот рост отмечен в странах Азии.
- В связи с чем в 2021 году увидели свет Сеульский консенсус и рекомендации Юго-Восточной Азии (ЮВА) по ведению ГЭРБ легкой и умеренной выраженности.
- Рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG) в 2022г.

Группы лекарственных средств для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Группа препаратов	РГА	Сеульский консенсус	ЮВА	ACG
ИПП		Основная терапия ГЭРБ		
H ₂ -гистаминоблокаторы	НР	Пациентам с симптомами ночного рефлюкса или объективными признаками ночного кислотного рефлюкса пищевода, несмотря на оптимальное использование ИПП	НР	Перед сном пациентам с персистирующими ночными симптомами на фоне ИПП
Калий-конкурентные блокаторы кислотности	НР	Эффективность сравнима с ИПП, могут использоваться для начальной терапии ГЭРБ	НР	НР
Баклофен®	НР	Пациентам с симптоматическим рефлюксом, несмотря на прием ИПП 2 раза в сутки	НР	Не рекомендован при отсутствии объективных признаков ГЭРБ. Пробное применение у пациентов с объективными доказательствами продолжающегося симптоматического рефлюкса на фоне оптимальной терапии ИПП
Прокинетики	Итоприда гидрохлорид только дополнительно к ИПП	Совместно с ИПП	НР	Не рекомендованы, если нет объективных признаков гастропареза. Данные о применении ограничены
Тримебутин	Р	НР	НР	НР
Эзофагопротекторы	Р	НР	НР	НР
Цитопротекторы	Ребамипид-С3	НР	НР	Сукральфат не рекомендован, за исключением периода беременности
Альгинаты	Р	Р	Р	Р
Антациды	Р	НР	НР	Р
Урсодезоксихолевая кислота	При желчном рефлюксе	НР	НР	НР

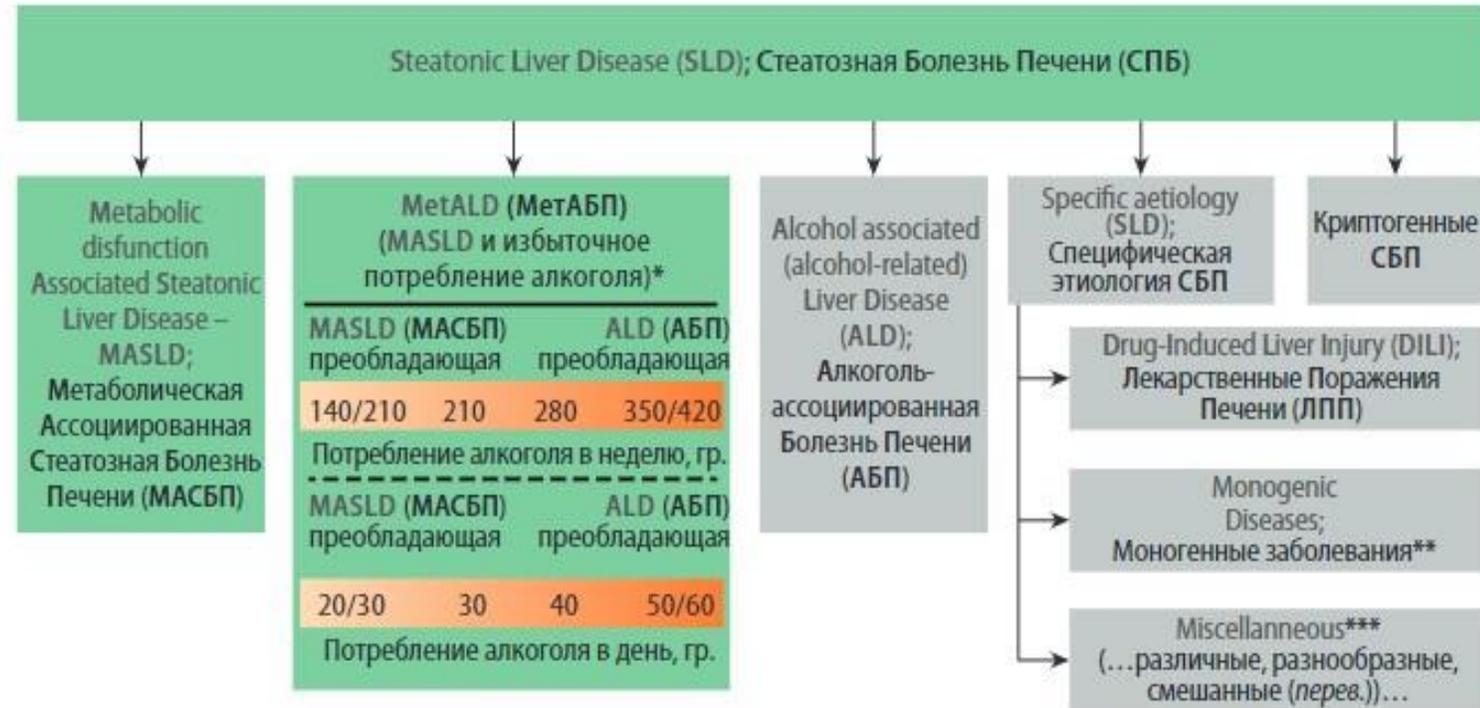
Примечание. РГА — Российская гастроэнтерологическая ассоциация; ЮВА — Юго-Восточная Азия; АСГ — Американский колледж гастроэнтерологии; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИПП — ингибиторы протонной помпы. НР — нет в рекомендациях; Р — есть в рекомендациях.
Note. RGA — Russian Gastroenterological Association; SEA — Southeast Asia; ACG — American College of Gastroenterology; GERD — gastroesophageal reflux disease; PPI — proton pump inhibitors. AG — absent in the guidelines; PG — present in the guidelines.

Стеатозная болезнь печени

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году объявила ожирение неинфекционной пандемией XXI века.
- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), недавно измененная на термин "стеатозная болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией" (MASLD), является основной причиной заболеваний печени во всем мире. Данной патологией страдает более 25% людей в мире. Она занимает лидирующие позиции среди причин хронических болезней печени.
- В 2023 году на очередном Конгрессе Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) было предложено новое представление всех вариантов паренхиматозных повреждений печени, объединенных под «зонтиком» термина "Steatotic Liver Disease" – «Стеатозная Болезнь Печени». Предложено не применять термин NAFLD – НАЖБП (НеАлкогольная Жировая Болезнь Печени), введя термин SLD – СБП (Steatotic Liver Disease – Стеатозная Болезнь Печени). Раздел МАСБП (MASLD) включает в себя хорошо известные представления, ранее именуемые как НАЖБП.

Стеатозная болезнь печени

Рисунок 1.
Предложенная
Консенсусом ALEN,
AASLD и EASL
«Номенклатура Сте-
атозной Болезни
Печени».



Примечания:

- * Потребление алкоголя в неделю, 140–350 гр. женщины, 210–420 гр. мужчины (при ежедневном потреблении 20–50 гр. женщины и 30–60 гр. мужчины);
- ** как то: Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD) – дефицит кислой лизосомальной липазы, болезнь Коновалова-Вильсона, гипобеталипопротеинемия, врожденные ошибки метаболизма;
- *** как то: вирусный гепатит С, дефицит питания, целиакия.

Стеатозная болезнь печени

- В РФ для обозначения заболевания, трактуемого как НАЖБП, используют МКБ 10 с кодами K76.0, K74.6, где понятие НАЖБП отсутствует.
- Коды по МКБ 11:
 - DV92.0 – Неалкогольная жировая болезнь печени без стеатогепатита;
 - DV92.1 – Неалкогольный стеатогепатит;
 - DV92.Y – другая уточненная неалкогольная жировая болезнь печени;
 - DV92.Z – неалкогольная жировая болезнь печени, неуточненная.

Стеатозная болезнь печени

- В рамках Конгресса EASL 2023 были затронуты аспекты использования традиционных методов лечения – урсодезоксихолиевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, а также еще не нашедшие применения в России, обетихолиевая кислота, белцесиран, семаглутид эссенциально или в комбинации с синтетическим аналогом продолжительного действия фактора роста фибробластов – 21
- Обсуждалось исследование MAESTRO – углубленное изучение роли фактора кислой изосомальной фосфолипазы (LAL-D) в поэтапной трансформации стеатоза в фиброз печени и предлагаемые с этой же целью методики пользования морфометрическими гистопатологическими шкалами GHOST.
- Так же в последних медицинских журналах рассматриваются такие подходы к лечению, как прерывистое голодание, пемафибрат, увеличение уровня гормона роста.

Диагностика:

- Некоммерческие тесты: FLI (Fatty Liver Index – Индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании объема талии, ИМТ, уровня триглицеридов, ГГТП); HSI (Hepatic Steatosis Index – Индекс стеатоза печени, формула: $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{ИМТ}$ (+2 для женщин; +2, если есть СД2)); LAP (Lipid accumulation product - продукт накопления липидов, порог определения (точка отсечения) 34.2 см.ммоль/л); NAFLD-LFS (NAFLD - liver fat score – НАЖБП – индекс стеатоза, при его расчёте учитывается наличие метаболического синдрома, СД2, уровней АЛТ и АСТ).
- Коммерческий неинвазивный тест - SteatoTest ТМ.
- Транзиторная эластография (Fibroscan, EchoSens, Париж, Франция) - один из наиболее валидированных методов измерения жесткости печени (LSM) для определения стадии фиброза, рассматривается в качестве альтернативы биопсии печени. Идет разработка новых аппаратов с тем же принципом, но нивелирующие недостатки метода (Визуальная транзиторная эластография (ViTE) от Mindray).

Новые маркеры воспаления при неалкогольной жировой болезни печени

- Китайское исследование подтвердило связь между НАЖБП и новыми маркерами воспаления (НМВ), которые изначально были предложены для диагностики КОВИД-19 (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), соотношение С-реактивного белка к альбумину (CAR), соотношение лимфоцитов к моноцитам (LMR), индекс системного иммунновоспаления (SII) и прогностический индекс питания (PNI)).
- LMR и PNI идентифицированы как потенциальные неинвазивные маркеры воспаления при НАЖБП. PNI продемонстрировал наиболее сильную ассоциацию и может служить ценным маркером для оценки воспаления при НАЖБП.

Цирроз печени

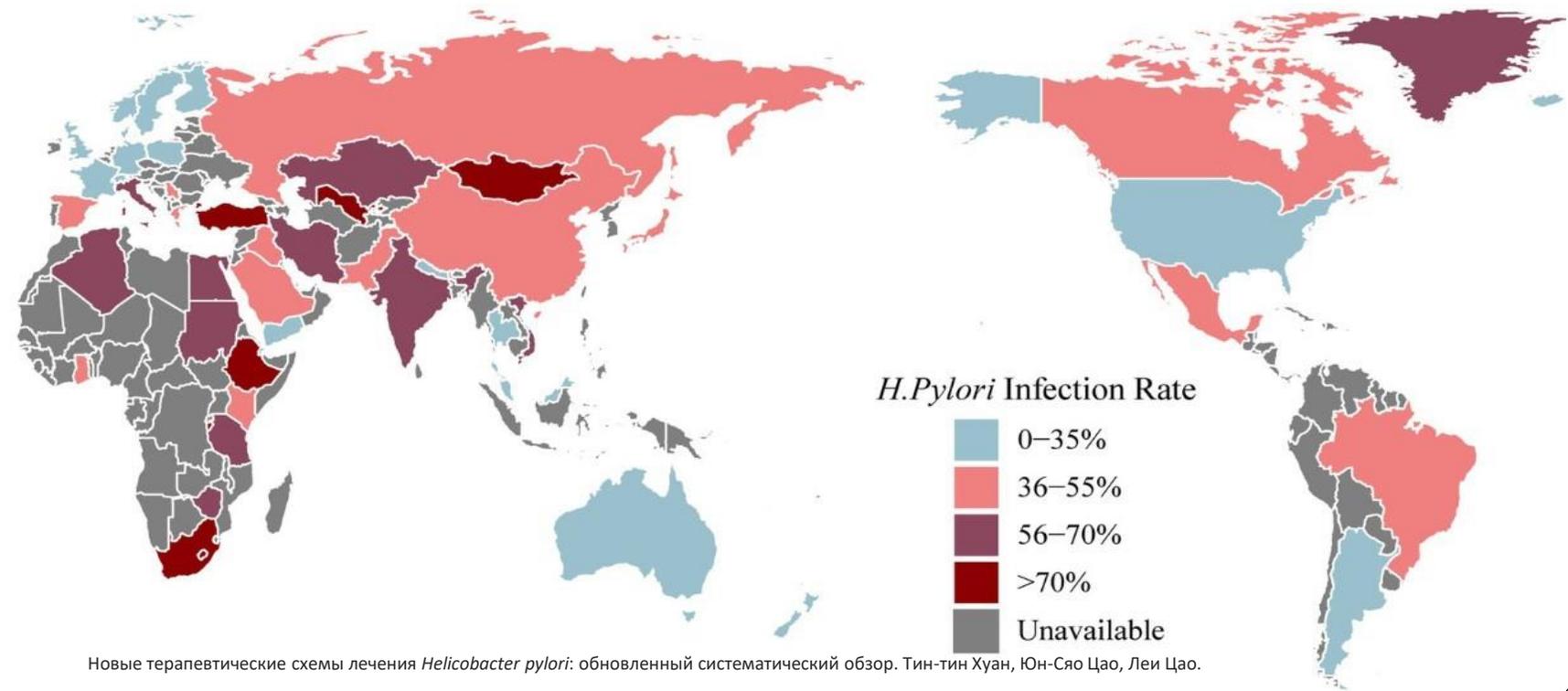
- Основной причиной смертности от заболеваний печени в мире является цирроз печени (ЦП).
- Широко изучается роль бактериальных инфекций в прогнозировании ЦП и наличии ряда осложнений.
- В 2024 году вышли рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) по применению вазоактивных препаратов и внутривенного введения альбумина при ЦП. Основные из них:
 - Терапия вазоактивными препаратами должна быть начата вскоре после установления варикозного кровотечения, предпочтительно до проведения эндоскопии и продолжена на протяжении 2-5 дней для профилактики повторного кровотечения.
 - Октреотид - вазоактивный препарат выбора, учитывая его профиль безопасности

Цирроз печени

- Внутривенный альбумин следует вводить пациенту при проведении парацентеза с большим объемом (>5 л)
- Внутривенный альбумин следует использовать у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом, но не у пациентов с неосложненным асцитом (госпитализированных или нет).
- Внутривенный альбумин - препарат выбора для увеличения объема артериальной крови у госпитализированных пациентов с ЦП и асцитом, у которых наблюдается острое повреждение почек
- Терлипрессин - предпочтительный вазоактивный препарат при гепаторенальном синдроме. Можно вводить в периферическую вену, не требует мониторинга в ОИТ. Возможно одновременное использование альбумина при необходимости восполнения объема.
- Терлипрессин противопоказан у пациентов с гипоксемией, а так же с коронарной, периферической и мезентерической ишемией.

Helicobacter pylori

Все больше внимания в мире уделяется изучению инфекции *Helicobacter pylori*, которая является одной из наиболее распространенных хронических бактериальных инфекций, поражающих людей, а так же самым известным фактором риска рака желудка. Общий уровень инфицирования 43,2% (Ли и др. 2023)

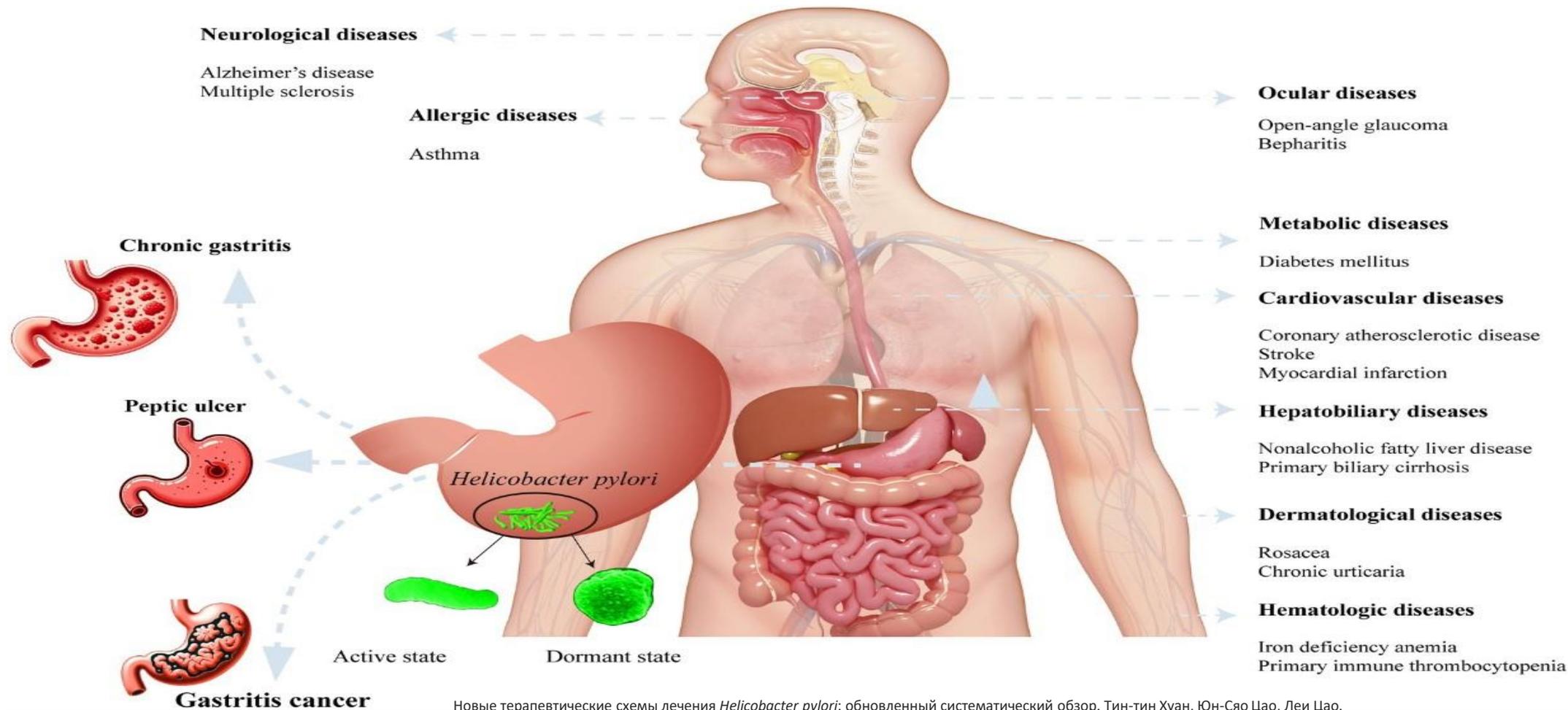


Новые терапевтические схемы лечения *Helicobacter pylori*: обновленный систематический обзор. Тин-тин Хуан, Юн-Сяо Цао, Леи Цао.

Экстрагастральные проявления инфекции *H. pylori*

- Повышает восприимчивость к коронарному атеросклерозу , инсульту и инфаркту миокарда.
- Связана с неврологическими расстройствами, включая болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз.
- Открытоугольная глаукома и блефарит, также могут быть следствием инфекции.
- У детей и молодых людей инфекция *H. pylori* играет профилактическое значение для системных аллергических состояний, таких как астма.
- Способствует улучшению метаболических процессов, уровня сахара в крови у лиц с сахарным диабетом.
- Участвует в ускорении фиброза печени и опосредует онкогенез.
- Эрадикация *H. pylori* приводит к улучшению гематологических нарушений, включая железодефицитную анемию и первичную иммунную тромбоцитопению.

Экстрагастральные проявления инфекции *H. pylori*



Второй ирландский консенсус по изучению *H. pylori*

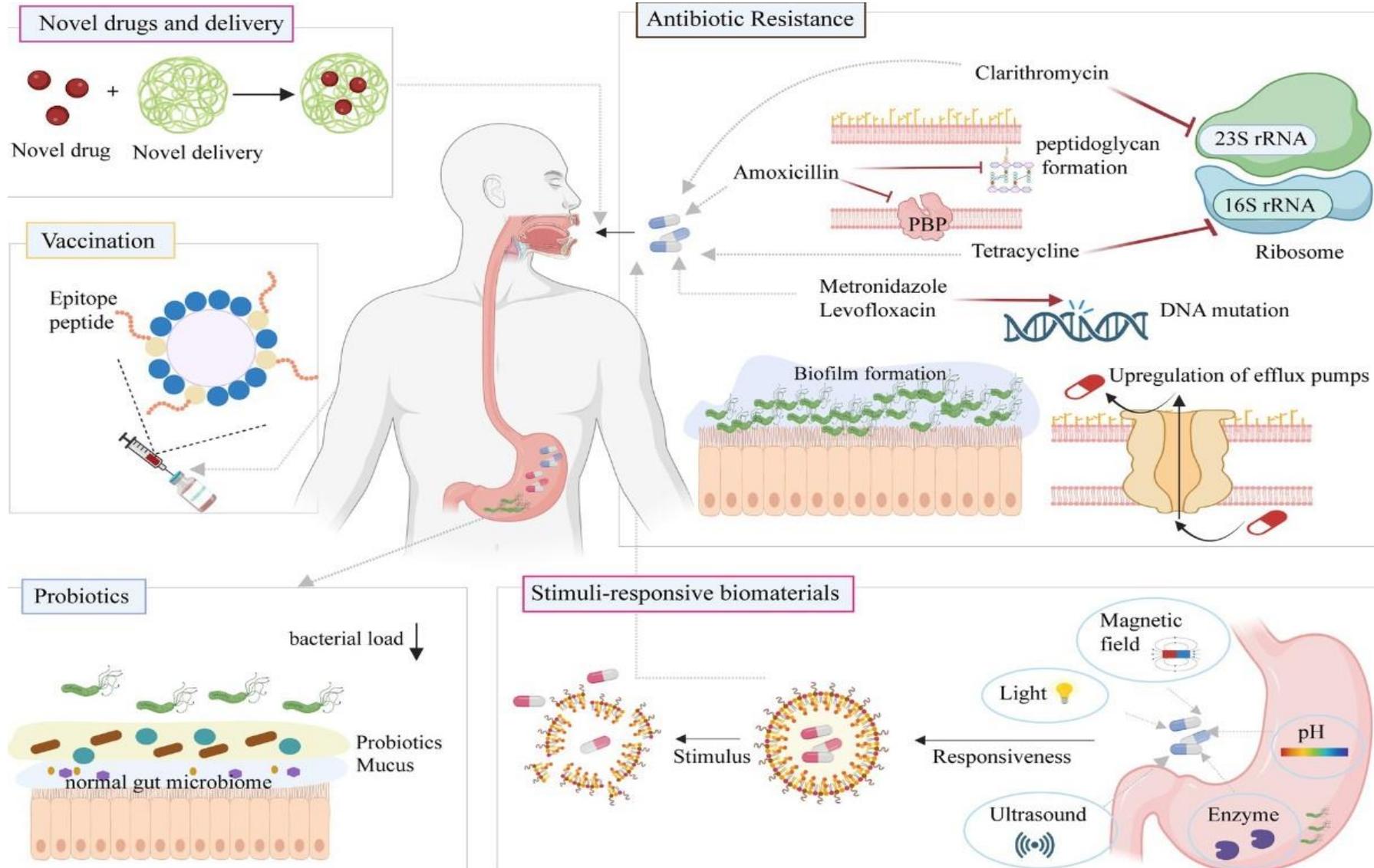
В 2016 году создана Ирландская рабочая группа по изучению *H. pylori*. В 2023 году созвана для обзора новой литературы по диагностике *H. pylori*, с учетом показателей эрадикации и устойчивости к противомикробным препаратам. Принято 14 консенсусных заявлений. Основные из них:

- рутинное тестирование чувствительности к противомикробным препаратам не рекомендуется, кроме тестирования на чувствительность к кларитромицину при терапии первой линии (утверждения 6 и 9),
- тройную терапию кларитромицином рекомендуют в качестве терапии первой линии только при подтвержденной чувствительности к кларитромицину (утверждение 9),
- если резистентность к кларитромицину неизвестна или подтверждена, рекомендуется четырехкомпонентная терапия первой линии - ингибитор протонной помпы, препарат висмута, метронидазол, тетрациклин (утверждение 10),
- четырехкомпонентная терапия препаратом висмута с ИПП, левофлоксацином и амоксициллином - рекомендуемая терапия второй линии (утверждение 11),
- рекомендуемая терапия спасения - тройная терапия рифабутином с амоксициллином (утверждение 12).

Новые подходы к лечению инфекции *H. pylori*

- Высокодозная двойная терапия ИПП и амоксициллином обеспечивает более высокую скорость эрадикации *H. pylori* и меньшее количество побочных реакций, чем традиционная тройная или четырехкомпонентная терапия .
- Доказана эффективность замены ИПП вонопропаном (калий-конкурентный блокатор секреции соляной кислоты).
- Для пациентов с впервые выявленной инфекцией *H. pylori*, с аллергией на пенициллин в терапию (к препаратам висмута и эзомепразолу) можно включить миноциклин, цефуроксим и полную дозу метронидазола (попарно).
- Эндоскопическая подслизистая диссекция (ЭПД) - это малоинвазивный метод, который позволяет выполнять полную резекцию поражений желудочно-кишечного тракта.

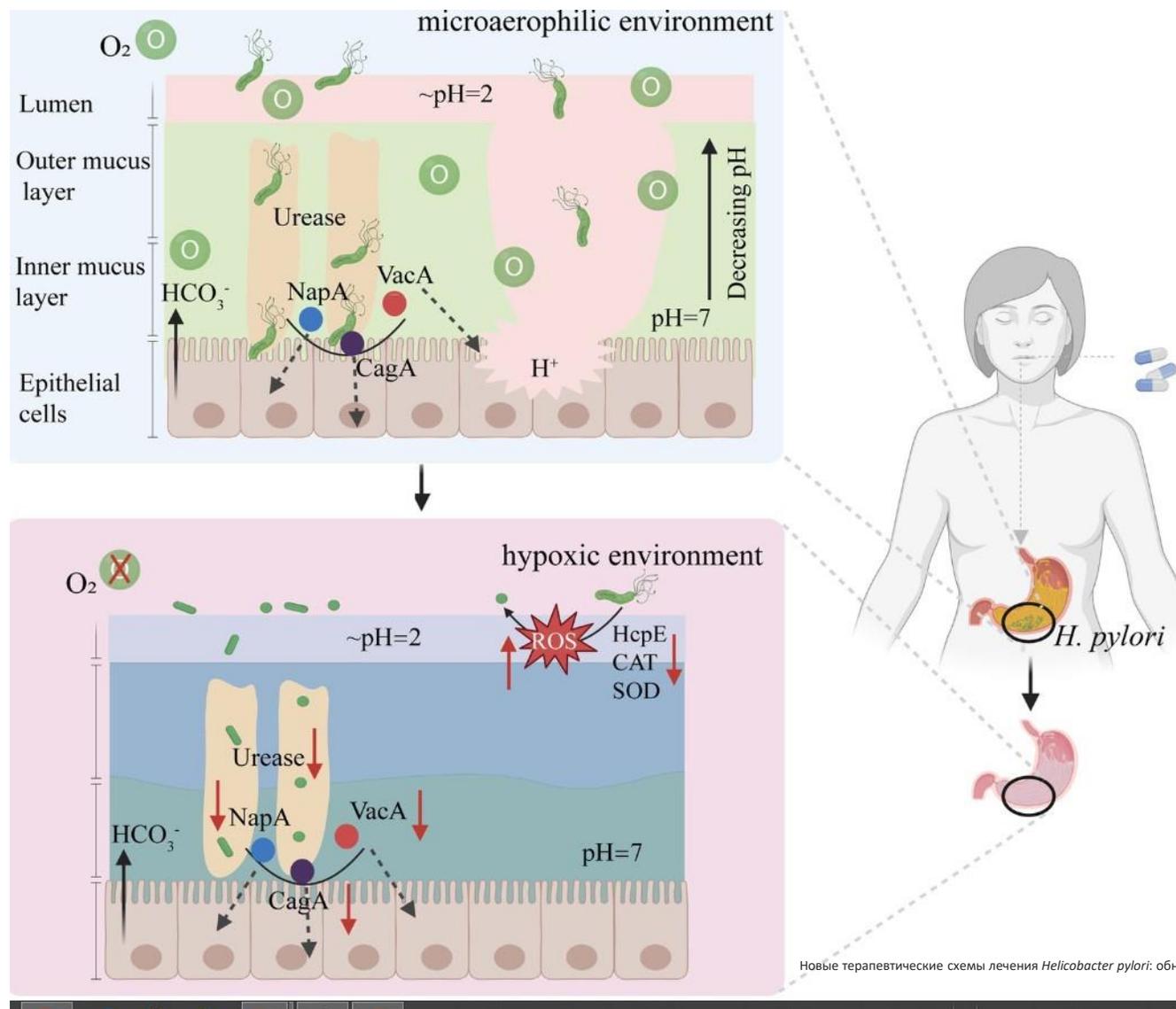
Лечение инфекции *H. pylori*



Перспективные направления лечения инфекции *H. pylori*

- Исследуется потенциал натуральных продуктов: терпеноиды (карвакрол), полифенолы (кемпферол); алкалоиды (коптизин).
- Изучаются возможности применения гентамицина и нетилмицина, интервенолина для эрадикации.
- В качестве перспективной терапевтической стратегии в будущем рассматривают антагонисты A2BR, агонисты TLR6 и агонисты SHP1.
- Идет разработка вакцин.
- На ранних стадиях разработки находятся методы лечения с использованием фагов и противомикробных пептидов.
- Так же исследуется роль наночастиц в доставке антибактериальных препаратов.
- Изучается стратегия изменения концентрации кислорода, необходимой для роста *H. pylori*, до уровня, при котором она не может выжить.

Перспективные направления лечения инфекции *H. pylori*



Новые направления диагностики *H. pylori*

- Полногеномное секвенирование выявило ряд мутаций генов *H. pylori*, тесно связанных с резистентностью к антибактериальным препаратам (Tshibangu-Kabamba et al., 2020)
- Риск предраковых поражений желудка (ППЖ) выше у пациентов с активной инфекцией *H. pylori*, серопозитивной по CagA. Определение серостатуса CagA может служить в качестве потенциального биомаркера для скрининга ППЖ.
- Новое устройство, которое в режиме реального времени анализирует желудочный сок, выявляя инфекцию и гипохлоргидрию путём измерения концентрации аммония и уровня pH — EndoFaster

Воспалительные заболевания кишечника

- Эпидемиологические исследования последних лет показали стабильность или снижение заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (прежде всего, болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК)) в развитых странах.
- Распространенность в странах Северной Европы и Северной Америки 9-10 на 100 000 человек в год, возможно, это связано с особенностями окружающей среды и образа жизни. ЯК чаще встречается у взрослого населения, а БК чаще встречается у детей.

Факторы риска ВЗК

- Курение – основной фактор риска БК, а прекращение курения описано как фактор риска ЯК.
- Изменение микробиоты кишечника и, как следствие, иммунитета (антибиотики, изменения в рационе питания, включая широкое использование пищевых добавок).
- Влияние психосоматической патологии на течение ЯК, которое опосредуется кишечной микробиотой - ось кишечник–мозг.
- Аппендэктомия в возрасте до 20 лет снижает риск ЯК на 69%; но для БК повышает. Аппендэктомия после постановки диагноза ЯК ухудшает течение заболевания.
- Использование НПВП.

Клиническая картина и дефицит микроэлементов

- Дефицит питательных микроэлементов (меди, витаминов А, В₉, Е и К) , связанный с неправильным питанием у пациентов с ВЗК, может привести к осложнениям, включая анемию, коагулопатию, плохое заживление ран и колоректальный рак.
- Наиболее распространенные симптомы или анамнестические данные: анемия (медь, В₉), мышечная слабость (медь, Е), тромбоцитопения, повышенная утомляемость (медь, В₉), диарея (В₉), сухость кожи, гиперкератоз, кожный зуд, значительная потеря веса, повышенный уровень С-реактивного белка (А), кровотечения и остеопороз (К).

Лечение ВЗК

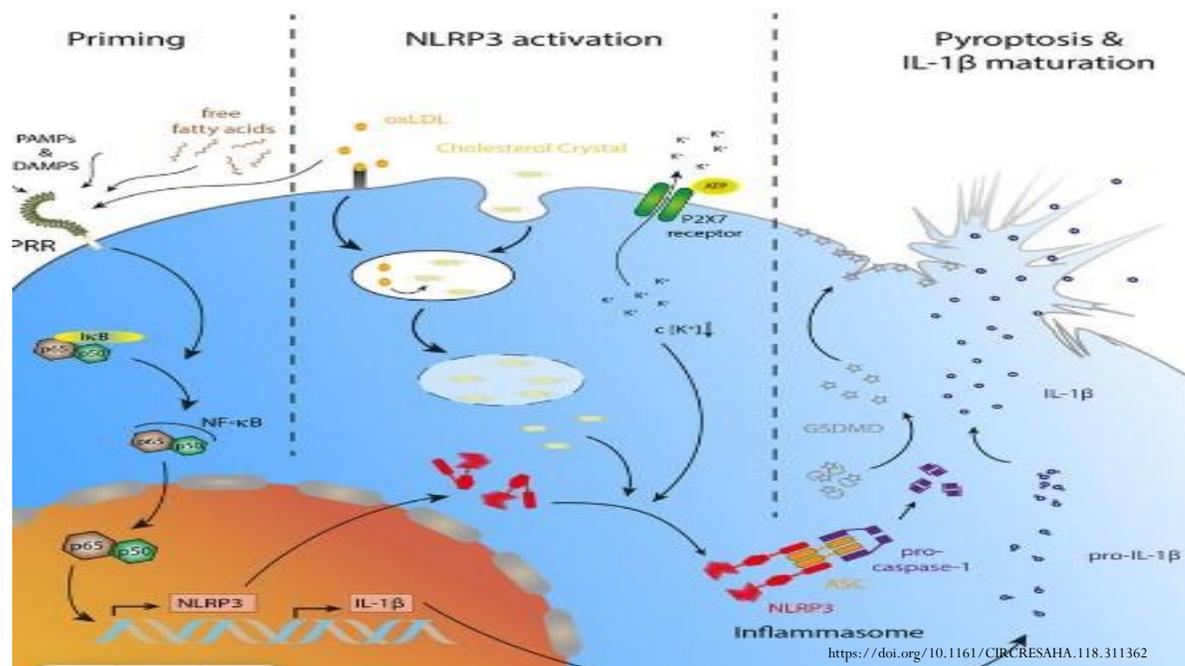
- В связи с тем, что отмечается непереносимость анти-ФНО, а так же недостаточный ответ, разработаны новые препараты: *ведолизумаб* - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает интегрин $\alpha 4\beta 7$ и проявляет селективную противовоспалительную активность в кишечнике;
- *устекинумаб* - недавно одобренное моноклональное антитело для лечения БК, предотвращает активацию антигенпредставляющих клеток и их дифференцировку в Th1 и Th17 лимфоциты.
- Роль кишечных бактерий в патогенезе БК привела к использованию антибиотиков в случаях легкой и умеренной степени тяжести.

Сравнительная эффективность всех биологических препаратов и низкомолекулярных соединений при язвенном колите

Для поддерживающей терапии при ЯК средней и тяжелой степени, упадацитиниб в дозе 30 мг/сут и этразимод в дозе 2 мг/сут были признаны лучшими по эффективности у повторно рандомизированных пациентов и у пациентов, продолжающих лечение, соответственно. Тофацитиниб в дозе 10 мг/сут и инфликсимаб в дозе 3,5 мг/кг показали наилучший терапевтический профиль эффективности и безопасности у повторно рандомизированных пациентов и пациентов, продолжающих лечение, соответственно.

Новые возможности диагностики ВЗК

- Ведутся геномные исследования с целью верификации маркеров ВЗК и прогнозирования ответа на лечение.
- Изучается потенциал сывороточного липополисахаридсвязывающего белка (LBP), особенно у пациентов с болезнью Крона.
- Белок NLRP3 имеет потенциал диагностического биомаркера. Будущие исследования путей IL-1 β и IL-18 обещают раскрыть инновационные подходы к лечению БК.



Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) по ведению пациентов с острым панкреатитом (2024). Некоторые положения:

- **Диагностика.** Диагноз острого панкреатита чаще всего выставляется при наличии двух из трёх критериев: характерные для заболевания боли в животе, повышение уровня сывороточной амилазы и/или липазы более чем в три раза выше нормы и/или характерные признаки при визуализации органов брюшной полости.
- **Этиология.** Наиболее частыми причинами развития острого панкреатита становятся камни в желчном пузыре и злоупотребление алкоголем. Другие причины встречаются значительно реже: употребление некоторых лекарственных препаратов, инфекции, нарушения метаболизма, а также опухоли, вызывающие стеноз Вирсунгова протока или желчных протоков.
- **Начальная терапия.** Пациентам с острым панкреатитом рекомендована умеренно агрессивная инфузионная терапия. Наибольшая эффективность отмечается на ранней стадии заболевания (в течение первых 24 часов).
- **Питание.** Питание играет важную роль в лечении пациентов с острым панкреатитом. Обсуждаются безопасность раннего возобновления питания и важность предотвращения осложнений заболевания.

Хронический панкреатит

Иммунные маркеры у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

- Уровни интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) повышаются у пациентов с ХП по сравнению со здоровыми людьми. Уровни IL-6 и IL-8 повышаются по мере прогрессирования заболевания, причём самые высокие уровни наблюдаются у пациентов с ХП при наличии сахарного диабета и экзокринной недостаточности (клиническая стадия 3).
- Уровень фактора роста гепатоцитов и хемокина, вырабатываемого макрофагами, повышается на клинической стадии 3.
- Отмечается прогрессирующее повышение уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов на более поздних клинических стадиях ХП.

Выводы

- Наиболее важные изменения за последние годы коснулись стеатозной болезни печени: введена новая классификация, разрабатываются новые методы диагностики и лечения, подтверждена её связь с новыми маркерами воспаления.
- Представлены новые препараты и стратегии лечения инфекции *H. pylori*.
- Обсуждаются перспективы диагностики и лечения ВЗК.
- В 2024 г. увидели свет новые рекомендации AGA и ACG по ведению пациентов с циррозом печени и острым панкреатитом.

Благодарим за внимание!