

XX Обьединенная европейская гастроэнтерологическая неделя

В Амстердаме (Нидерланды) 20–24 октября 2012 г. состоялась юбилейная XX Обьединенная европейская гастроэнтерологическая неделя, собравшая рекордное количество участников за всю историю проведения этих форумов, — более 14 тыс. делегатов из разных стран. За два прошедших десятилетия Обьединенная европейская гастроэнтерологическая неделя стала самым большим и престижным гастроэнтерологическим конгрессом в Европе и одним из наиболее значительных ежегодных мировых событий в области гастроэнтерологии. Открывая форум, президент Обьединенной европейской гастроэнтерологии (так теперь будет называться Обьединенная европейская гастроэнтерологическая федерация) профессор Colm O'Moagain из Великобритании отметил, что в настоящее время эта организация объединяет 41 национальную гастроэнтерологическую ассоциацию. Открыт новый офис «Дом Европейской гастроэнтерологии» в историческом центре Вены (Австрия). С февраля будет издаваться «Журнал Обьединенной европейской гастроэнтерологии», главным редактором которого является известный бельгийский гастроэнтеролог, профессор Jan Tack.

В рамках конгресса, кроме двухдневного курса последипломного обучения, состоялось 138 научных заседаний — симпозиумов, интерактивных и тандемных сессий, панельных дискуссий, сессий с рассмотрением клинических случаев и заседаний другого формата, а также 9 больших сателлитных симпозиумов, организованных ведущими фармацевтическими компаниями. Приводим обзор наиболее актуальных проблем, рассматривавшихся на конгрессе.

Нарушения моторики пищевода

Эффективная ранняя диагностика дисмоторных расстройств пищевода возможна только при проведении манометрии высокого разрешения с помощью специальных катетеров с датчиками, расположенными по всей их длине (компания Sandhil, США). На основании данных, полученных этим методом, разработан атлас диагностики дисмоторных нарушений пищевода,

в котором описаны характерные дифференциально-диагностические критерии слабой перистальтики пищевода, «пищевода шелкунчика», ахалазии, диффузного пищеводного спазма, диафрагмальной грыжи, склеродермии с поражением пищевода. В клинику внедряется новая Чикагская классификация ахалазии (2011), согласно которой выделяют 3 ее типа в зависимости от преобладания тех или иных дисмоторных нарушений пищевода. Лечение ахалазии является дифференцированным и зависит от преобладания определенных расстройств, лежащих в ее основе (гипотензия или гипертензия нижнего пищеводного сфинктера (НПС), диффузный спазм пищевода, неспецифическая или неэффективная моторика пищевода). В лечении ахалазии могут применяться препараты разных групп — нитраты (изосорбид), антагонисты кальция (нифедипин и дильтиазем), спазмолитики, эндоскопическое введение 80–100 ЕД ботулотоксина (вводят в область НПС, а также по всей длине пищевода). Однако все эти методы применяют только как препараты второй линии. Первой линией лечения ахалазии по-прежнему остается пневматическая дилатация и эндоскопическая или хирургическая миотомия. При резистентной идиопатической ахалазии пищевода многообещающие результаты показал такой метод лечения, как введение этаноламина олеата в область НПС, его эффективность оказалась сопоставимой с таковой при бужировании пищевода (J. Mikieli, Иран).

Ведение пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта

Большое проспективное когортное исследование, проведенное в Норвегии (E. Ness-Jensen и соавт.), в ходе которого было обследовано около 30 тыс. пациентов в рамках норвежского исследования HUNT в период с 1995 по 2009 г., показало, что прекращение курения у больных ГЭРБ сопровождается существенным уменьшением (не менее чем в 2 раза) рефлюксной симптоматики. Кроме этого, выявлена сильная ассоциация избыточной массы тела с наличием ГЭРБ. Сни-

жение массы тела также сопровождалось улучшением симптоматики.

В докладе N. Vakil и P. Bytzer были представлены результаты мультицентрового исследования DIAMOND, в котором изучали диагностическую информативность теста с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в выявлении ГЭРБ у пациентов с частыми верхними диспепсическими симптомами. Был сделан вывод, что 2-недельное применение ИПП в стандартных дозах в диагностике ГЭРБ недостаточно эффективно. Удвоение стандартной суточной дозы ИПП позволяет повысить информативность ИПП-теста за более короткий период наблюдения (1 неделя). Поэтому сейчас большое внимание уделяется препаратам ИПП, изначально содержащим двойные дозы, таким как применяющийся в Украине препарат «Омес 40 мг». Первичное назначение двойных доз препарата в течение 1 недели позволяет более быстро и надежно установить клинический диагноз ГЭРБ, а в случае отрицательного результата не приводит к развитию зависимости от ИПП, поскольку за такое короткое время не успевает развиться гипергастринемия и «рикошетная» гиперсекреция.

В докладе J. Hatlebakk (Норвегия) рассмотрены вопросы эффективности и безопасности длительного применения ИПП у больных ГЭРБ. По данным литературы и проведенных исследований сделан вывод о том, что при длительном приеме ИПП у больных ГЭРБ повышается риск развития железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии, дефицита некоторых микроэлементов, таких как кальций и магний, остеопороза, кишечных инфекций, госпитальных и негоспитальных пневмоний, могут возникать нежелательные взаимодействия с другими принимаемыми лекарствами. Минимизация продолжительности лечения путем периодического пересмотра необходимости продолжения антисекреторной терапии может полностью устранить или существенно снизить риск побочных реакций, ассоциированных с длительным приемом ИПП. При необходимости выбора между фундопликацией и длительным применением ИПП также следует оценивать соотношение риск-польза и учитывать риски, связанные с хирургическим вмешательством. Предложен новый метод лечения ГЭРБ — электрическая стимуляция НПС), который показал значительное улучшение со стороны рефлюксной симптоматики в течение 1 года (L. Rodrigues, США).

Отмечено, что в диагностике пищевода Барретта используют современные эндоскопические методики, такие как хромоскопия, эндоскопия с

увеличением, узкополосная контрастная эндоскопия, аутофлюоресцентная эндоскопия, конфокальная эндомикроскопия, оптическая когерентная томография, угловая разрешающая низкокогерентная интеноферометрия, мультиспектральное сканирование, молекулярная визуализация. В качестве биомаркеров пищевода Барретта в настоящее время продолжают изучать овер-экспрессию циклина D1, потерю гетерозиготности 9p21, гиперметиляцию CDKN2, мутацию p53, анеуплоидию/тетраплоидию. Переоценен риск возникновения рака при пищеводе Барретта без дисплазии — он стал ниже. Если в 1990-х годах риск рака при отсутствии дисплазии оценивали как 1 % в год, в 2000-х годах — как 0,5 % в год, то в 2012 г. — как 0,25 % в год (то есть 1 случай на 400 пациентов в год).

Лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Как и кому?

Несколько докладов было посвящено практическим аспектам эрадикации *H. pylori*-инфекции. Немецкий исследователь S. Koletzko пришел к выводу о том, что лечение *H. pylori*-инфекции в разных странах должно отличаться, это в первую очередь связано с уровнем кларитромицин-резистентности *H. pylori*-инфекции в конкретной стране или регионе. В частности, отмечено, что если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15 %, то, как и прежде, в качестве первой линии лечения рекомендуется стандартная тройная кларитромицин-содержащая терапия без предварительного определения чувствительности. Удлинение стандартной терапии до 10–14 дней может сопровождаться повышением эффективности эрадикации в среднем на 5 %. Если резистентность к кларитромицину в стране или регионе превышает 15–20 %, то стандартную тройную терапию назначать не следует, и в качестве первой линии лечения назначают классическую квадротерапию (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней. Если такая терапия недоступна, то назначают либо последовательную терапию (первые 5 дней — ИПП + амоксициллин, вторые 5 дней — ИПП + кларитромицин + тинидазол или метронидазол), либо не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол) в течение 10 дней.

Доклад F. Bazzoli (Италия) был посвящен тактике ведения *H. pylori*-положительных больных после неудачи первой линии эрадикации. В качестве второй линии лечения рекомендуется либо классическая квадротерапия (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней, либо

тройная терапия с левофлоксацином в течение 10 дней. После неудачи второй линии дальнейшее лечение следует проводить только после определения чувствительности при любой возможности ее проведения.

В докладе E. Kuipers рассмотрены две возможные стратегии превенции рака желудка — эрадикация *H. pylori*-инфекции и эндоскопический скрининг. Отмечено, что инфекция *H. pylori* является потенциальным канцерогеном, а у *H. pylori*-инфицированных индивидуумов относительный риск развития некардиального рака желудка по сравнению с неинфицированными повышен в среднем в 21 раз. В то же время инфекцию *H. pylori* достаточно легко диагностировать и лечить, а скрининг рака желудка является экономически обоснованным. Поэтому в странах или регионах с высокой распространенностью рака желудка и в популяциях высокого риска желательнее применять стратегию screen&treat. К сожалению, в глобальном масштабе по разным причинам осуществить такую стратегию пока невозможно.

В докладе E. El-Omar (Великобритания) освещены новые возможные показания для лечения инфекции *H. pylori*. В отношении экстрагастральных расстройств сделан вывод, что имеются убедительные доказательства роли инфекции *H. pylori* в развитии необъяснимой железодефицитной анемии (до 40 % случаев), иммунной тромбоцитопении (до 50 % случаев) и дефицита витамина B₁₂, в связи с чем при этих состояниях она должна быть эрадицирована. Однако на сегодняшний день нет убедительных доказательств причинной ассоциации инфекции *H. pylori* с другими экстрагастральными расстройствами, включая кардиоваскулярную и неврологическую (цереброваскулярная болезнь, мигрень, болезнь Паркинсона) патологию. Необходимы дальнейшие исследования в этой области с изучением CagA-позитивности.

Желудочно-кишечные кровотечения

Важной составляющей лечения острых верхних желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) по-прежнему является применение ИПП. В исследовании, проведенном в Гонконге (J. Sung и соавт.), показано, что пероральное применение четвертных доз эзомепразола в сутки в течение первых 3 сут по эффективности предупреждения рецидивов ЖКК не уступало таковой при его внутривенном введении.

В докладе K. Dvorak (Чехия) представлены данные об эффективности неселективного β- и селективного α-адреноблокатора карведилола в качестве препарата, снижающего вероятность

возникновения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода при портальной гипертензии и циррозах печени.

Ведение больных с функциональной диспепсией

Сейчас рассматриваются новые механизмы этиопатогенеза при функциональной диспепсии (ФД), в частности генетическая предрасположенность (подтверждена связь ФД с полиморфизмом гена GNβ3), а также патология двенадцатиперстной кишки (дуоденальная гиперчувствительность в ответ на растяжение или поступление кислоты, дуоденальная эозинофилия, повышение уровня циркулирующих Т-клеток).

В докладе P. Bytzer (Дания) были затронуты вопросы изменения течения ФД, связанные со снижением уровня инфицированности населения инфекцией *H. pylori* и с избыточным применением безрецептурных ИПП. В частности, накопившийся клинический опыт применения ИПП свидетельствует о том, что широкое, а подчас и необоснованное их использование может сопровождаться определенными негативными явлениями. Некоторые критически настроенные авторы заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройство, которые ИПП призваны лечить, в том числе появление симптомов ФД в виде эпигастрального болевого синдрома. Они подчеркивают, что пациенты, у которых в результате приема ИПП исчезают предшествующие кислотозависимые симптомы, продолжают их принимать, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП. В основе данного феномена лежит так называемая рикошетная гиперсекреция — повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного рН, терапия ИПП приводит к значительному повышению концентрации циркулирующего гастрина. Последний активирует рецепторы к холецистокинину-2, расположенные на мембране энтерохромаффиноподобных клеток, приводя к высвобождению гистамина, который в свою очередь воздействует на H₂-рецепторы париетальных клеток, стимулируя таким образом секрецию кислоты. В связи с этим врачи должны прилагать усилия для ограничения широ-

кого використання терапії ІПП, за виключенням тих пацієнтів, у яких вона сразу приводить к удосконаленню. Так, при використанні ІПП-теста при ГЭРБ, вероятно, слід використовувати не класический 2-недельний, а більш короткий (1-недельний) курс, приміняючи сразу препарати ІПП, що містять подвійні дози («Омес 40 мг»), що суттєво знижує ймовірність індукції гіпергастринемії, гіперацидності і появи асоційованих симптомів в тих випадках, якщо результати тесту будуть негативними. Крім того, нові дані підтверджують рекомендувану стратегію «знижуючого» (step-down), а не «підвищуючого» (step-up) підходу к ліченню пацієнтів с ГЭРБ. При терапії ІПП більше зусиль слід направляти на модифікацію факторів образу життя, що сприяють розвитку ГЭРБ, і приміняти більш м'які препарати, такі як антациди і альгінати.

Діагностика і лічення синдрому подразненої кишки

На симпозиумі «Ведення важкого хворого с синдромом подразненої кишки» голова постійної робочої групи по функціональним захворюванням шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) D. Drossman (США) відзначив, що найважливішим моментом в успішному ліченні хворих с синдромом подразненої кишки (СРК) залишаються довірливі стосунки лікаря з пацієнтом. Більшість рефрактерних випадків обумовлені їх ігноруванням або недостатнім увагою до них.

В доповіді D. Dumitrescu (Румунія) підкреслено, що в наші часи парадигма постановки діагнозу СРК змінилась. Первичний діагноз СРК слід розглядати не як «діагноз виключення», а як «діагноз, оснований на симптомах», що в більшості випадків дозволяє уникнути призначення багатьох непотрібних досліджень, своєчасно і ефективно лікувати більшість хворих. Для оптимізації фармакологічного лічення важких випадків СРК, по думці J. Serra (Іспанія), слід при невдачі першої лінії лічення в залежності від підтипу СРК призначати сучасні фармакологічні агенти, такі як алосетрон і рифаксимін, при СРК с діареєю, любипростон — при СРК с запором, отилонія бромід і антидепресанти — при переобладанні болювого синдрому. В доповіді N. De Wit (Нідерланди) відзначено, що одним з найбільш ефективних методів лічення важких хворих с СРК залишається психотерапія, в частині гіпнотерапія, здатна забезпечити тривалий контроль за симптоматикою,

однак можливість її широкого застосування поки обмежені.

По-прежнему велике значення в маніфестації симптомів СРК, особливо метеоризму, відводять порушенням кишкової мікрофлори. Загальна кількість бактерій в кишці налічується до 100 трлн мікроорганізмів, що належать до 500—1000 видів і складають приблизно 60 % фекальної біомаси. Кишечна мікрофлора має велике вплив на структуру, фізіологію, біохімію, імунологію, кровопостачання, генну експресію, нейромоторну функцію кишки. Дисбіотическі порушення грають важливу роль в етіопатогенезі СРК. Кількісний і якісний склад мікробіоти товстої кишки у хворих СРК надійно відрізняється від такої в загальній популяції. В 7 рандомізованих клінічних дослідженнях (РКИ) встановлено, що перенесені інфекційні гастроентерити підвищують ризик розвитку СРК в 7,3 рази, а вірусні гастроентерити — в 11 раз. З препаратів, що впливають на кишечну мікробіоту, найкращий доведений ефект демонструє рифаксимін. Серед пробіотиків ефективність в РКИ продемонстрована тільки для *B. infantis* 35624. Використання при СРК дієти FODMAPs також дозволяє надійно знизити частоту таких симптомів, як надутість, флатуленція і абдомінальний біль.

Ефекти їжі на функцію і дисфункцію ЖКТ

Окремий симпозиум був присвячений питанню впливу їжі на функції ЖКТ. Відзначено, що небажані реакції на продукти (НРП) зустрічаються часто — приблизно у 20 % населення промислово розвинутих країн (N. Talley, Австралія). Їх можна розділити на дві категорії: реакція імунної системи і неімунні реакції (їжева непереносимість). Більшість НРП є неімунними реакціями. В частині, непереносимість лактози є найбільш поширеною НРП в світі. К іншим видам неімунних реакцій відносять такі НРП як їжева токсичність, анафілактическі або псевдоаллергіческі реакції на продукти харчування або їжеві добавки, фармакологіческі реакції на їжу або їжеві добавки, фізіологіческі їжева непереносимість, психологіческі реакції на їжу. Імунні реакції, що викликають диспепсіческі скарги, включають іммуноглобулін ІgE-опосередовану їжеву алергію, алергіческі шлунково-кишкові еозінофільні синдроми, їжеві білок-індуковані ентероколітическі синдроми і целиацію.

В доповіді S. Bischoff (Німеччина) зазначено, що харчова алергія в розвинених країнах зустрічається приблизительно у 4–8 % дітей і у 1–4 % дорослого населення, однак має тенденцію до збільшенню поширеності. Продукти, найбільше часто викликають виникнення харчової алергії, — це коров'яче молоко, яйця, арахіс, морепродукти і молюски. Алергічні реакції на харчові продукти зустрічаються переважно в ранньому дитинстві і, як правило, зникають спонтанно в віці від 4 до 6 років. Около половини пацієнтів, страждаючих від харчової алергії, мають гастроінтестинальні прояви, а приблизно у третіх хворих вони є основними. Еозинофільні гастроінтестинальні розлади характеризуються еозинофільною інфільтрацією тканин ЖКТ при відсутності інших причин еозинофілії, таких як злоякісні пухлики, паразити, судинні колагенози, запальні захворювання кишечника, або гіперчутливість до лікарських препаратів. Еозинофільний езофагіт може уражати будь-яку вікову групу, але найбільше зустрічається у молодих чоловіків. У дітей старшого віку і дорослих пацієнтів часто проявляється симптомами изжоги і дисфагії, тоді як у дітей молодшого віку — регургітацією, блювотою і болями в животі. Діагноз встановлюють за результатами ЕГДС з біопсією. В доповнення до виключення винуватих антигенів лікування включає місцеве застосування інгаляційних стероїдів, використовуваних для лікування астми, пероральних стероїдів, кромолінів і монтелукаста. За даними дослідників з Нідерландів (В. van Rhijn), у хворих з еозинофільним езофагітом застосування ІППП в подвійних дозах (наприклад, «Омес 40 мг») було ефективним в купуванні дисфагії, а також покращувало ендоскопічну картину. Подібно пацієнтам з еозинофільним гастроентеритом, пацієнтам з еозинофільним езофагітом слід звертатися до алерголога, щоб оцінити харщову алергію з наступним усуненням провокуючих продуктів з раціону.

Значительно чаще, чем харщовая алергія, зустрічається харщова непереносимість, яка звичайно проявляється симптомами функціональної диспепсії або СРК (F. Zerbib, Франція; M. Simren, Швеція). Встановлено, що характер харщового харщання, особливо прийом вуглеводів, має велике вплив на склад кишечної мікрофлори (в 6 разів сильніше, ніж генетика). Анаэробное переферивання вуглеводів може сприяти тому, що деякі бактерії починають продукувати токсичні метаболіти.

В експериментальних дослідженнях показано, що короткоцепочечні жирні кислоти (бутират) можуть впливати на ентеричні нейрони і модулювати кишечну моторику, в частині посилювати кишечний транзит і холинергічно-опосередованні скорочення гладкої мускулатури кишечника. В зв'язі з цим передбачається, що бутират, інгібітори діацителазы або корекцію харщової дієти можна буде застосовувати для лікування дисмоторних порушень при СРК.

Целиакія

В наші часи кілька змінилися погляди на спектр клінічних проявів непереносимості глютену. В частині, зараз окремо виділяють непереносимість глютену без целиакії (найбільше широке поняття всього спектра непереносимості глютену, може зустрічатися у 6 % населення), класичну целиакію (тонкокишечна ентеропатія з характерними серологічними характеристиками — наявністю анти-ТТГ IgA, в середньому зустрічається у 1 % в популяції) і алергію на пшеницю (алергічна реакція негайного типу з участю IgE, зустрічається менше ніж у 1 % населення). Непереносимість глютену без целиакії клінічно схожа з целиакією, але протікає без ентеропатії і відповідних серологічних змін. Для неї характерні такі внекишечні прояви як мігрень, депресія, астения, артралгія, слабкі неврологічні прояви, а також підвищення рівня антигліадинових IgA і IgG (у 50 % хворих). Виділення цієї клінічної форми привело до того, що кількість людей, які перейшли на безглютенову дієту, різко збільшилося. Так, в Австралії з населенням 20 млн осіб, на безглютеновій дієті знаходиться около 1 млн. Внаслідок цього ринок безглютенових продуктів стремительно збільшується — на 15–20 % в рік, а в США він уже досяг 2,6 млрд дол. в рік.

Крім того, в окремих доповідях (M. Gabrielli, Італія; N. Shanker, Індія) була показана висока частота наявності целиакії у хворих з псоріазом, а також у пацієнтів з різною патологією зубів і ротової порожнини — карієсом, дефектами зубної емалі, афтозними язвами і плоским лишайом в порожнині рта.

Діагностика і лікування запальних захворювань кишечника

В доповіді J.-F. Colombel (Франція) зазначено, що в Європі около 1 % населення мають ризик виникнення запальних захворювань кишечника (ВЗК) в житті. Цю патологію слід розглядати як комплексні імун-

ные заболевания, при которых часто поражается не только пищеварительный канал, но и другие органы — кожа, суставы, глаза, ЦНС. Фенотипические проявления болезни напрямую зависят от генетических мутаций, которые определяют ответ больных на различные виды лечения, особенно на применение биологических агентов. Представлены результаты 3-й фазы многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GEMINI II, свидетельствующие о высокой эффективности нового биологического агента ведолизумаба как в индукции, так и в поддерживающей терапии болезни Крона.

В докладе С. Hawkey (Великобритания) подчеркнута, что к лечению болезни Крона гемопоэтическими стволовыми клетками следует относиться крайне осторожно, поскольку она зависит от NOD₂-статуса (цитозольный белок, продукт гена NOD₂, является внутриклеточным рецептором, связывающим бактериальный мурамил-дипептид, его мутации приводят к болезни Крона) и нередко сопровождается тяжелыми побочными эффектами.

Лечение вирусных гепатитов В и С

На симпозиуме по ведению больных с гепатитом С рассмотрены вопросы внедрения новых алгоритмов лечения при 1-м генотипе с учетом результатов генетических исследований и новых противовирусных агентов (М. Thursz, Германия), а также безинтерфероновые режимы (J. Pawlotsky, Франция). Стандартом лечения вирусного гепатита С в течение последних 10 лет была двойная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, эффективность которой зависела от генотипа вируса, этнической принадлежности, факторов хозяина, таких как полиморфизм *IL28B*. Генотип *CC IL28B* ассоциируется с 2–3-кратным повышением уровня устойчивого вирусологического ответа (УВО) по сравнению с генотипами *CT IL28B* или *TT IL28B*. Двойная терапия в течение 48 нед приводила к УВО в среднем у 45 % больных с генотипом 1 HCV, в течение 24 нед — у 75 % больных с генотипом 2 и 3.

Отмечено, что развитие молекулярной вирусологии HCV привело к созданию противовирусных препаратов прямого действия (АВППД), основными мишенями которых являются специфические ферменты репликации вируса — ингибиторы протеазы N53, комплексные ингибиторы репликации N55A и ингибиторы полимеразы N55B. В 2011 г. два ингибитора протеазы N53 первого поколения — теллапревир («Инсивек», Vertex) и боцепревир («Виктрелис», MSD) были одобрены FDA для лечения больных с генотипом 1

HCV в составе тройной терапии с пегинтерфероном и рибавирином. Проведенные РКИ (ADVANCE, SPRINT-2) показали, что частота УВО при применении теллапревира и боцепревир у лиц с генотипом 1 HCV повысилась до 70–80 %. Выход на рынок АВППД стал наиболее важным достижением в лечении вирусного гепатита С и одним из наиболее значительных событий в гепатологии в прошлом году. В настоящее время заканчиваются клинические испытания новых поколений АВППД (около 30 наименований), многие из которых обладают пангенотипической активностью, позволяют повысить уровень УВО до 90 % и выше даже без применения пегинтерферона при одноразовом приеме в сутки и имеют значительно меньшее число побочных эффектов. В связи с этим в течение ближайших 2–3 лет (к 2015 г.) ожидается утверждение и выход на рынок таких новых препаратов как даклатасвир (ингибитор репликации N55A) и азунапревир (ингибитор протеазы N53). Это приведет к новой парадигме лечения вирусных гепатитов С — комбинированному применению АВППД без использования интерферонов.

По сравнению с гепатитом С лечение гепатита В намного проще, безопаснее и обычно требует применения только таблетированных препаратов 1 или 2 раза в сутки. К сожалению, такое лечение не очень эффективно, редко приводит к полному излечению и обычно проводится длительно (годы, иногда — до конца жизни). Основной целью лечения является максимально возможное снижение вирусной нагрузки (желательно до уровня, не определяемого современными методиками) для предупреждения развития цирроза, его декомпенсации и предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы. В отличие от гепатита С больные с декомпенсированным циррозом вследствие гепатита В могут получать лечение противовирусными препаратами и при этом может отмечаться переход цирроза в компенсированную стадию. Для лечения гепатита В одобрены такие препараты, как ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир. К сожалению, длительное лечение обычно приводит к развитию резистентности, поэтому важным моментом является определение того, когда следует начинать лечение гепатита В. Это зависит от таких факторов, как уровень вирусной репликации, аланинаминотрансферазы, выраженности фиброза и декомпенсации цирроза. Например, пациенты с хроническим гепатитом В и наличием цирроза или распространенного фиброза, сочетающегося с репликацией вируса, являются кандидатами для проведения противовирусной терапии.

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) — второе по частоте показание для трансплантации печени в США и Европе. Наиболее тяжелой формой АБП остается алкогольный гепатит, который может быть острым и хроническим, а также может присоединяться на фоне уже имеющегося цирроза. Но даже при наличии тяжелого алкогольного гепатита абстиненция, являющаяся наиболее важным моментом в лечении АБП, может приводить к обратному развитию декомпенсации функций печени, а при отсутствии цирроза — даже к гистологической нормализации. В докладе P. Mathurin (Франция) отмечено, что основными препаратами для лечения острых алкогольных гепатитов являются кортикостероиды, пентоксифиллин, S-адеметионин. В настоящее время для лечения тяжелых острых алкогольных гепатитов с успехом стали применять N-ацетилцистеин. Пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение, включают в лист ожидания для трансплантации печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени

При простой неалкогольной жировой инфильтрации печени медикаментозного лечения не требуется, проводят только модификацию стиля жизни, в первую очередь — снижение избыточного веса. При развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) основным методом лечения является снижение массы тела (в среднем на 10 % от исходного): в идеале — на 500—1000 г в неделю. В докладе (E. Bugianesi и соавт., Италия) отмечено, что метформин в лечении НАСГ неэффективен. Тиазолидиндионы (пиоглитазон) улучшают гистологическую картину у 34 % больных НАСГ, однако приводят к увеличению массы тела и имеют побочные кардиоваскулярные эффекты. Антихолестеринные препараты (гемфиброзил) улучшают биохимию, но не влияют на гистологию, поэтому в лечении НАСГ сейчас их не используют. Из гепатопротекторов в качестве терапии первой линии у больных НАСГ без цирроза и диабета показан витамин E. Обычные дозы урсодезоксихолевой кислоты при НАСГ неэффективны. Сейчас изучается эффективность повышенных (в 2 раза) доз. Таурин продемонстрировал эффективность у детей. Бетаин (предшественник S-адеметионина) в предварительных исследованиях показал улучшение биохимии и гистологии при применении дважды в сутки в течение 12 мес. Обнадешивающие результаты по предотвращению развития фиброза печени показали ингибиторы АПФ (лозартан). В 2 РКИ показано положительное влияние пентоксифиллина на биохимию, гистологию и фиб-

роз печени, однако, для того чтобы его рутинно рекомендовать, требуются дополнительные исследования.

Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, хронического панкреатита и рака поджелудочной железы

В докладе одного из ведущих панкреатологов мира профессора J.E. Domingues-Munos (Испания) были представлены практические подходы к диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Первичные или вторичные нарушения экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) приводят к мальдигестии и мальнутриции, которая во всех случаях требует лечения. В качестве причин развития ВНПЖ в последнее время отмечено резкое возрастание распространенности острого панкреатита (частота ВНПЖ через 4 и 12 нед после перенесенного тяжелого острого панкреатита превышает 80 %, при легких острых панкреатитах она составляет соответственно 20 и 10 %) и рака ПЖ (при раке головки ПЖ частота ВНПЖ — 76 %, при раке тела ПЖ — 33 %). Основными симптомами ВНПЖ являются стеаторея, снижение ИМТ, симптомы мальдигестии и мальнутриция (проявляется низким уровнем циркулирующих незаменимых аминокислот, жирных кислот, микронутриентов, жирорастворимых витаминов, липопротеина С высокой плотности, аполипопротеина А₁, липопротеина А), которая приводит к развитию трофологической недостаточности, остеопороза, иммунодефицита, повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии, увеличивает интенсивность боли и повышает частоту госпитализаций. На практике в тех случаях, когда невозможно объективно оценить наличие и степень тяжести ВНПЖ при помощи прямых и непрямых методов (секретинный эндоскопический тест, ¹³C-триглицеридный тест, фекальная экскреция жира, фекальная эластаза 1), рекомендуется тест с высокими дозами панкреатина в минимикросферах (40 тыс. ЕД липазы на прием) *ex juvatibus*. Такой же тест рекомендован и при проведении дифференциальной диагностики диарейного синдрома, в структуре которого 76 % приходится на СРК, 7 % — на целиакию, 6 % — на ВНПЖ, 3 % — на дивертикулярную болезнь, по 2 % — на лактазную недостаточность и дефицит IgA.

В других докладах показано, что наиболее информативными методами ранней диагностики хронического панкреатита и рака ПЖ являются эндосонография с контрастным усилением и

МРТ/МРХПГ. Отмечено, что, наряду с высокой информативностью в диагностике хронического панкреатита, эндосонографию можно успешно применять для лечения болевого синдрома, а именно для проведения блокады солнечного сплетения или нейролизиса под контролем ЭУЗИ (G. Caletti, Италия).

Несколько докладов (J.E. Domingues-Munos, Испания; D. Gheonia, Румыния; I. Tarantino, Италия) были посвящены диагностической информативности нового метода определения панкреатического фиброза — ультразвуковой эластографии. На основе имеющегося опыта авторы пришли к выводу о том, что по результатам этого исследования можно судить о степени фиброза ПЖ, с высокой вероятностью прогнозировать наличие ВПЖ и необходимость назначения заместительной ферментной терапии.

В докладе А. Gasiorowska (Польша) проанализирована роль адипокинов и их корреляция с функцией ПЖ у больных с раком ПЖ. Подчеркнуто, что адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.) являются биоактивными пептидами, которые модулируют метаболизм инсулина и катаболизм жира через внутренние механизмы, известные как адипо-инсулярная ось. Адипонектин имеет противовоспалительные свойства в отличие от лептина и резистина, которые являются провоспалительными агентами. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают снижение регуляции провоспалительных цитокинов и повышение регуляции противовоспалительных цитокинов, в частности снижение секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) моноцитами. ИЛ-6 является молекулой острой фазы, которая обладает активностью при защите организма и метаболизме глюкозы и липидов, а у пациентов с ожирением вырабатывается в повышенных количествах. Повышенный уровень ФНО- α включается по принципу обратной связи по мере ингибиции адипонектина. Наоборот, провоспалительная активность лептина проявляется его способностью высвобождать ИЛ-6 и ФНО- α из макрофагов. Этим объясняется снижение уровня адипонектина и повышение — лептина, ИЛ-6 и ФНО- α при панкреатическом раке.

Ожирение, воспаление и рак

Много докладов было посвящено взаимосвязи ожирения, воспаления и различных видов рака. В частности, на первом пленарном заседании один из ведущих мировых экспертов в этой области профессор Anna Mae Diehl (Duke University, США) отметила, что ожирение является

главной причиной развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая на сегодняшний день в мире рассматривается как ведущая причина циррозов, которые в свою очередь резко повышают вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Существует много механизмов, связывающих ожирение, НАЖБП и ГЦК: в частности, ожирение приводит к дисрегуляции продукции различных цитокинов и факторов роста, которые напрямую стимулируют потенциальные раковые стволовые/прогениторные клетки и регулируют их взаимосвязи с окружающими стромальными клетками. Профессор А. Diehl подчеркнула, что многие из этих факторов способны модулировать метаболизм. Например, взаимосвязь между лептином (Ob), ключевым анорексигенным гормоном, который продуцируется адипоцитами, и длинной формой рецепторов к нему (ObRb) на печеночных звездчатых клетках (ПЗК), стимулирует последние для трансформации в миофибробласты. Миофибробластические ПЗК являются главным продуцентом фиброзного матрикса, а также обладают стволовыми/прогениторными функциями. Таким образом, ПЗК вовлечены в патогенез и НАЖБП-зависимых циррозов, и ГЦК. Продемонстрировано, что Ob-ObRb взаимные триггерные сигналы активируют нисходящие компоненты Hedgehog-сигнальных путей, а их блокада может предотвращать Ob/ObRb-иницируемую дифференциацию ПЗК в миофибробласты. Недавно установлено, что этим механизмом объясняется то, что Hedgehog-зависимый сигнальный каскад является универсальным ингибитором адипогенеза. Он не только подавляет липогенез в ПЗК, но также индуцирует анаэробный гликолиз (эффект Варбурга), процесс, который подпитывает рост раковых клеток. Эти данные позволили установить новые терапевтические мишени при заболеваниях печени, ГЦК и других видах рака, связанных с ожирением.

Будущее гастроэнтерологической онкологии

В докладе Т. Seufferlein (Германия) отмечено, что за последние 20–30 лет наблюдается неуклонный рост многих гастроинтестинальных опухолей, в первую очередь — колоректального рака (КРР), рака пищевода, рака поджелудочной железы. Этому во многом способствует пандемия ожирения, резкий рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, высокая распространенность курения и избыточного приема алкоголя. По мнению автора, наряду с совершенствованием скрининга некото-

рых видов рака (рак желудка, КРР и др.), а также визуальной (специальные виды эндоскопии, эндомикроскопия, эндосонография, спиральная КТ, МРТ) и морфологической диагностики предраковых изменений и раннего рака большое внимание в ближайшие 10–15 лет будет уделяться определению генетической предрасположенности к тому или иному виду опухолей ЖКТ. Основной стратегией станет выявление рака на ранней неинвазивной стадии, когда лечение можно провести щадящим методом, например, путем эндоскопической резекции/диссекции или радиочастотной абляции. Будут совершенствоваться и развиваться уже существующие и новые стратегии хемотерапии рака, в частности профилактическая эрадикация инфекции *H. pylori*, длительный профилактический прием ИПП, «Аспирин» или селективных нестероидных противовоспалительных препаратов, других препаратов.

Скрининг и лечение колоректального рака

КРР является вторым по частоте раком в Европе. В течение года этот диагноз устанавливают 376 400 пациентам, при этом ежегодно более 200 тыс. пациентов умирают. В качестве профилактики и диагностики КРР рассматривают такие стратегии, как проведение тотальной колоноскопии (наиболее информативная методика), сигмоидоскопии, виртуальной колоноскопии,

капсульной колоноскопии (новая капсула PillCam2 имеет более широкий угол обзора и большую разрешающую способность). Такие лабораторные тесты, как фекальный иммунохимический тест, определение ДНК в кале, молекулярный анализ Septin 9, пригодны в основном только для предположительной диагностики КРР. В лечении больных с КРР все чаще применяют различные биологические агенты. В нескольких докладах отмечено, что биологическая терапия, например, применение бевасизумаба, эффективно только у части пациентов с мутацией гена K-RAS.

Персоналицированная медицина

В своем докладе S. Schreiber (Германия) прогнозирует, что в ближайшие 20 лет будет бурно развиваться персоналицированная гастроэнтерология, то есть индивидуальный подход к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения в зависимости от особенностей генотипа больного. Это уже сейчас находит место при лечении вирусных гепатитов (лечение в зависимости от генотипа вируса и полиморфизма ИЛ-28β), при лечении кислотозависимых заболеваний (при назначении ИПП в зависимости от полиморфизма CYP2C19), при назначении иммуносупрессорной и биологической терапии у больных с воспалительными заболеваниями кишки и КРР.

Подготовил С.М. Ткач

Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев