



Доктор
медицинских
наук,
профессор

Н.В. Харченко

21-25 ноября в г. Лондоне (Великобритания) состоялся международный конгресс «Гастро-2009», организаторами которого выступили Объединенная европейская гастроэнтерологическая федерация (UEGF), Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO), Всемирная организация эндоскопии органов пищеварения (OMED) и Британское общество гастроэнтерологов (BSG). В конгрессе приняли участие около 13 тыс. специалистов.

Медицинский форум в г. Лондоне объединил одновременно два важных научных события: 17-ю Европейскую гастроэнтерологическую неделю и Всемирный гастроэнтерологический конгресс. В ходе многочисленных симпозиумов, проводимых в рамках конгресса, выступили ведущие ученые из разных стран мира: обсуждались проблемы патологии всех отделов пищеварительной системы, достижения и направления развития диагностической и лечебной эндоскопии органов пищеварения; всего было представлено около 500 докладов и более 2 тыс. стендовых презентаций.

«Гастро-2009», посвященный научным достижениям в области эндоскопии, гепатологии, гастроэнтерологии и хирургии, предусматривал проведение предварительных двухдневных курсов последипломного обучения и основную программу, включавшую тематические симпозиумы, научные сессии, стендовые доклады.

Вопросы эрадикации *Helicobacter pylori*

Несколько симпозиумов были посвящены проблеме хеликобактерной инфекции. Вопросы оптимизации лечения больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, учитывая значительный рост резистентности бактерии к метронидазолу и кларитромицину, а в последние годы и к левофлоксацину, остаются актуальными. В рамках симпозиума, на котором рассматривались вопросы ведения пациентов с инфекцией *H. pylori*, прозвучал доклад профессора К. Кальвет (Испания). Автор представил результаты изучения антибиотикорезистентности *H. pylori* в странах Евросоюза за 2008-2009 гг. у 1860 пациентов. В некоторых государствах (Австрия, Хорватия) уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составляет $\geq 30\%$, во Франции, Бельгии, Португалии резистентность к левофлоксацину превышает 20%; таким образом, возникает необходимость пересмотра стандартов антихеликобактерной терапии с учетом региональных особенностей (F. Megraud, 2009). За несколько последних лет уровень достижения эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной схемы первой линии ИПП+АМО+КЛА (ингибитор протонной помпы+амоксциллин+кларитромицин) в США и странах Евросоюза опустился ниже 75% (Graham et al., 2007). Также были представлены данные нескольких исследований, подтверждающие достаточный уровень эрадикации ($>80\%$) при использовании последовательной 10-дневной терапии, который является более высоким в сравнении со стандартной терапией первой линии разной длительности (7-14 дней) даже при наличии в данном регионе высокого уровня резистентности к метронидазолу и кларитромицину. Профессор Кальвет высказал мнение о целесообразности назначения стандартной терапии первой линии длительностью не менее 10 дней или использования последовательной схемы лечения в качестве терапии первой линии. Докладчик также рекомендовал обратить внимание на новый антибактериальный препарат Pylera производства канадской фармацевтической компании Axcan Pharma (зарегистрирован в США в 2006 г.), в состав которого входят 140 мг соли висмута, 125 мг тетрациклина и 125 мг метронидазола. Четырехкратный прием препарата Pylera повышает эффективность квадротерапии второй линии.

В докладе профессора Ф. Мегро (Франция) были рассмотрены перспективы применения новых поколений антибиотиков в качестве резервной эрадикационной терапии. Автор продемонстрировал обобщенные результаты исследования антибиотикорезистентности *H. pylori* в странах Евросоюза за 2008-2009 гг., согласно которым резистентность к кларитромицину составила 17,09%, левофлоксацину — 14,62%, метронидазолу — 34,19%, амоксициллину, тетрациклину, рифабутину — около 1%. Кроме того, были представлены данные исследований об использовании новых антибиотиков группы фторохинолонов: ситафлоксацина, финафлоксацина, а также нитроимидазольного антибактериального препарата нитазоксанида, на сегодняшний день зарегистрированного

Н.В. Харченко, д.м.н., профессор, Н.Д. Опанасюк, к.м.н., И.Я. Лопух, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Международный конгресс гастроэнтерологов «Гастро-2009»



как средство для лечения паразитарных инфекций, таких как лямблиоз, криптоспороз. Докладчик подчеркнул важность адекватной кислотосупрессивной терапии для достижения достаточного уровня концентрации антибиотика в желудке во время эрадикационной терапии. Были представлены также результаты многоцентрового европейского исследования 2008-2009 гг., целью которого была оценка эффективности квадротерапии с использованием препарата висмута (Pylera) в сравнении со стандартной терапией первой линии (Lain et al., 2003); метаанализа исследований с применением квадротерапии без препаратов висмута: ИПП в сочетании с тремя антибиотиками (АМО+КЛА+МЕТ) (Essa et al., 2009), которая продемонстрировала высокий уровень эрадикации *H. pylori* (90,8%); метаанализа сравнительных исследований стандартной тройной терапии с добавлением в схему пробиотиков и без них (Zou et al., 2009). Присутствие пробиотиков в эрадикационной схеме повышает эффективность лечения (83,6 vs 74,8%). Возможным способом повышения уровня эрадикации может быть увеличение дозы ИПП, что дает возможность снизить показатель минимальной ингибирующей концентрации антибиотика. Исследования в этом направлении продолжаются.

Профессор С. Колецко (Мюнхенский университет, Германия) представила долгожданный консенсус по лечению хеликобактерной инфекции у детей.

В постерной презентации (L. Gatta et al., 2009) были представлены результаты систематического обзора и метаанализа нескольких проведенных в США и Италии рандомизированных исследований с участием 3006 взрослых пациентов, в которых сравнивалась эффективность последовательной и стандартной терапии первой линии. Авторы делают вывод, что последовательная терапия дает лучшие результаты в сравнении с тройной схемой, однако необходимы дополнительные наблюдения в других странах для того, чтобы рекомендовать последовательную схему лечения в качестве эрадикационной терапии первой линии.

Участники мероприятия имели возможность ознакомиться с результатами исследований, в которых подтверждена высокая эффективность последовательной терапии с введением в схему лечения левофлоксацина вместо кларитромицина (постерная презентация Romano et al., 2009).

Современный взгляд на лечение ГЭРБ: мнения авторитетных специалистов

На симпозиуме «Лечение ГЭРБ: существующие проблемы и новые решения» были представлены современные взгляды на вопросы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Эволюционной оценке значения желудочной секреции у человека был посвящен доклад профессора К. Мак-Колла (Великобритания), который отметил, что уровень желудочной секреции у людей, не инфицированных *H. pylori*, не снижается с возрастом в отличие от пациентов с данной инфекцией. На фоне успехов в лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний наблюдается повышение уровня кислотности, рост кислотозависимых заболеваний, в частности функциональной диспепсии и ГЭРБ, в структуре общей заболеваемости.

В докладе профессора А. Смоуга было отмечено, что примерно у трети пациентов, несмотря на стойкое снижение уровня желудочной секреции под влиянием ИПП, сохраняются симптомы рефлюкса, что обуславливает необходимость создания новых препаратов для лечения ГЭРБ. Продолжаются исследования препаратов из группы агонистов В-рецепторов ГАМК, оказывающих миорелаксирующее действие на нижний пищеводный сфинктер. Наиболее изучена эффективность баклофена, в том числе у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Был представлен анализ результатов многоцентровых исследований новых препаратов из этой группы в качестве дополнительной

терапии к ИПП у пациентов с недостаточным ответом на лечение антисекреторными препаратами. Оценка эффективности препаратов по купированию изжоги и других симптомов рефлюкса требует проведения дальнейших исследований.

Профессор Р. Хант (Канада) представил современный взгляд на вопросы улучшения кислотосупрессивной терапии. Были обнародованы результаты исследования эффективности новых ИПП, которые отличаются некоторыми свойствами от уже известных. К ним относятся: усовершенствованные формы используемых ИПП — омепразол быстрого высвобождения, правовращающий изомер лансопразола, рабепразол замедленного высвобождения; новый ИПП S-тенатопразол; а также блокаторы калиевых каналов — линапразан, ревапразан, сорапразан.

Вирусные гепатиты: мировая проблема, совместные усилия

Большое внимание на конгрессе было уделено проблеме вирусных гепатитов. В докладе профессора Д. Мутимера (Великобритания), посвященном эпидемиологии вирусных гепатитов В и С, отмечено возрастание распространенности этих заболеваний в странах Западной Европы. Это может быть связано с миграцией населения и требует пересмотра стратегии вакцинации против гепатита В, обучения населения, повышения безопасности терапии с использованием инъекционных препаратов.

Ф. Зулим (Франция) рассмотрел клинический консенсус Европейской ассоциации по изучению печени относительно лечения хронического гепатита В (2009). Отмечена важность тщательной оценки тяжести поражения печени по данным биохимических и инструментальных методов исследования, количественного и качественного определения ДНК для выбора правильного времени начала лечения. Биопсия печени рекомендуется для определения степени воспаления и фиброза при повышенном уровне аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровне ДНК HBV >2000 МЕ/мл. Целью лечения гепатита В является улучшение качества жизни и выживаемости за счет предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, предупреждения развития гепатоцеллюлярной карциномы и смерти. ДНК вируса гепатита В встраивается в ядро инфицированных гепатоцитов, что обуславливает персистенцию вируса в организме. Пациентам с гепатитом В необходимо назначение длительных курсов лечения и динамическое наблюдение. Лечение должно максимально снизить уровень ДНК HBV, в идеале — до 10-15 МЕ/мл.

У большинства пациентов, нуждающихся в лечении, подавление вируса (ДНК HBV <2000 МЕ/мл) достигается путем применения препаратов ИФН α или аналогов нуклеозидов (НУК), что ассоциируется с ремиссией заболевания. Стабильное снижение уровня ДНК HBV уменьшает риск резистентности к НУК, а также увеличения шансов сероконверсии HBeAg у HBeAg-положительных больных и возможности исчезновения HBsAg при средних и длительных сроках лечения у HBeAg-положительных и HBeAg-отрицательных больных.

Пациентам с компенсированным циррозом и определяемой ДНК HBV показано лечение даже при нормальном уровне АЛТ. Больным с декомпенсированным циррозом проводится противовирусное лечение, которое может способствовать значительному клиническому улучшению. В терминальных стадиях заболевания такое лечение может быть неэффективным, альтернативой является трансплантация печени.

Существуют данные, что генотипы А и В HBV ассоциируются с лучшим ответом на лечение ИФН α , чем генотипы С и D. В то же время генотип HBV не влияет на ответ при лечении НУК.

Продолжение на стр. 18.

Международный конгресс гастроэнтерологов «Гастро-2009»

Продолжение. Начало на стр. 17.

Основным преимуществом ИФН α (как обычного, так и пегилированного) является низкая частота резистентности к нему вируса и потенцирование иммунной реакции на НВВ. К недостаткам лечения интерферонами относятся высокий риск развития побочных эффектов, невозможность назначения их больным с декомпенсированным НВВ циррозом, тяжелой депрессией или аутоиммунными заболеваниями (Ф. Зулим, 2008).

Препараты энтекавир и тенофовир являются мощными ингибиторами обратной транскриптазы, риск развития к ним резистентности низкий, поэтому они могут использоваться в качестве монотерапии первой линии.

К адефовиру чаще развивается резистентность, чем к тенофовиру, к тому же адефовир имеет более высокую стоимость. Телбивудин является мощным ингибитором НВВ, но при высоком базальном уровне репликации и определяемых уровнях ДНК НВВ к нему чаще развивается резистентность через 24 нед лечения. Часто развивается резистентность к ламивудину.

Определены две стратегии лечения больных НВВeAg-положительным и НВВeAg-отрицательным вирусным гепатитом В:

- лечение с ограниченной длительностью пегилированного ИФН α или НУК;
- длительное лечение НУК.

Современные подходы к лечению вирусного гепатита С были темой доклада профессора А. Кракси. У больных с генотипом HCV-1, получавших стандартные дозы пегилированного ИФН α -2a или ИФН α -2b и рибавирин, при отсутствии раннего вирусологического ответа (HCV РНК <2 log через 12 нед) следует прекратить лечение или продолжить его до 48 нед.

У больных с HCV-1 наличие быстрого вирусологического ответа (БВО) (РНК HCV отрицательна через 4 нед) является важным предиктором ответа. Если вирусная нагрузка до лечения составляла <400 000 МЕ/мл, больные могут прекратить лечение через 24 нед.

Больные с генотипом HCV-2 или HCV-3 и БВО имеют высокий шанс достижения стабильного вирусологического ответа: длительность лечения можно сократить до 12-16 нед при наличии БВО.

Рабочая группа, возглавляемая профессором Н. Атаки (Сирия), разработала Международный консенсус по особенностям лечения больных с 4, 5 и 6 генотипами HCV. Эти генотипы составляют 20% случаев инфекции HCV в мире. Частота ответа на лечение при генотипе HCV-4 находится в пределах таковой при HCV-1, 2, 3. Стабильный вирусологический ответ (СВО) на лечение пегилированными ИФН и рибавирином при генотипе HCV-4 был получен в 43-70%. У египтян он выше, чем у европейцев и африканцев, и зависит от инсулинорезистентности и тяжести фиброза. Стабильный ответ на лечение наблюдается более чем у 80% больных при 24-недельной терапии только в случае достижения БВО. При генотипе HCV-5 в течение 48 нед лечения СВО имеет место более чем в 60% случаев.

Генотип HCV-6 считается хорошо поддающимся лечению – ответ на лечение достигается в 60-85% случаев.

Эксперты рекомендуют следующую тактику.

I. Генотип HCV-4

1. При достижении БВО лечить 24 нед независимо от вирусной нагрузки до лечения.

2. При полном БВО, низкой вирусной нагрузке и невысокой степени фиброза до лечения рекомендуется терапия в течение 36 нед. При хорошей переносимости лечения и для достижения СВО – лечить 48 нед.

3. При частичном БВО лечить 48 нед.

II. Генотип HCV-5

1. Лечить 48 нед. При отсутствии БВО возможно прекращение лечения.

2. Перспективное исследование определит возможность сокращения длительности лечения.

III. Генотип HCV-6

1. Лечение в течение 48 нед дает более высокий СВО, чем 24-недельная терапия.

2. При БВО лечить 48 нед.

Доклад профессора Ж.-М. Павловского (Франция) был посвящен новым подходам к лечению вирусного гепатита С. Ученый подчеркнул, что стандарты лечения, применяемые для противовирусной терапии больных с генотипом HCV-1, эффективны менее чем в 40-50% случаев. Вирусологические исследования HCV открывают потенциальные возможности создания новых препаратов, многие из которых находятся на стадии доклинических и клинических исследований.

Новые препараты для лечения гепатитов

При создании новых молекул интерферонов стремятся к сочетанию мощного противовирусного и иммуномодулирующего эффекта с улучшенными фармакокинетическими, фармакодинамическими свойствами и, по возможности,

улучшением переносимости. Альбинтерферон α -2b представляет собой молекулу ИФН α -2b, соединенную с человеческим альбумином, и является пролонгированным препаратом, что позволяет вводить его в дозе 900 мкг один раз в две недели в сочетании с рибавирином. Препарат будет представлен на рынке в 2010 г.

Проводится также разработка других новых интерферонов:

- ИФН α -2b с контролируемым освобождением, который представляет собой комбинацию рекомбинантного пегилированного ИФН α -2b с полиэфирными микросферами;

- ИФН α -2b XL – молекула ИФН α -2b, связанная с системной сгруппированных полиаминокислотных наночастиц, которая может использоваться в качестве белкового переносчика для естественных белковых препаратов длительно действия;

- стабильная гликозилированная форма ИФН α вводится с помощью имплантируемого устройства DUROS и не требует повторных инъекций;

- пегилированный ИФН α , представитель нового семейства цитокинов, который проявляет дозозависимое и зависимое от времени подавление репликации HCV независимо от рецепторов ИФН типа 1 и 2.

Все эти интерфероны обладают мощным противовирусным эффектом как *in vitro*, так и *in vivo*.

Единственной альтернативой рибавирину является тарбавирин – амидиновый предшественник рибавирина, который превращается в рибавирин в гепатоцитах под действием аденозиндезаминаз. Препарат пока еще находится на стадии исследования. В исследовании II фазы комбинация пегилированного ИФН α -2b с тарбавирином в дозах 20 мг/кг, 25 мг/кг и 30 мг/кг давала несколько более высокую частоту СВО по сравнению с комбинацией пегилированного ИФН α -2b + рибавирин, частота развития тяжелой анемии была значительно ниже. В то же время применение тарбавирина ассоциировалось с более высокой частотой диареи по сравнению с рибавирином.

Успехи в вирусологии способствовали созданию новых препаратов, избирательно воздействующих на различные этапы жизненного цикла HCV. Вскоре на фармацевтическом рынке появятся высокоселективные мощные пептидомиметики – ингибиторы протеазы NS3/4A вируса гепатита С и ингибиторы репликации. Многообещающими препаратами являются телпревир и боцепревир, которые находятся на третьей стадии клинических испытаний (исследование PROVE-3). Тройная терапия (пегилированный ИФН α -2b, рибавирин и телпревир) повышает частоту СВО у больных с генотипом HCV-1. К побочным эффектам телпревира относятся зуд, сыпь, анемия. При генотипах HCV-3 и HCV-4 телпревир оказался неэффективным. Тройная терапия (пегилированный ИФН α -2b, рибавирин и боцепревир) у больных с генотипом HCV-1 приводила к СВО в 70% случаев через 48 нед и в 55% случаев при лечении в течение 28 нед (исследование SPRINT). Основным побочным эффектом боцепревира была анемия.

Изучаются препараты, подавляющие репликацию HCV, лекарственные средства с противовирусной активностью, такие как противопаразитарный препарат нитазоксанид, усиливающий действие ИФН α у инфицированных HCV больных, и силибинин, который вызывает значительное дозозависимое снижение РНК HCV при внутривенном введении.

Заболевания печени: что рекомендуют эксперты?

Ряд докладов был посвящен вопросам диагностики и лечения холестатических заболеваний печени. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (2009) был предложен следующий алгоритм обследования взрослых больных с холестазом:

1) тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование;

2) УЗИ с целью дифференцирования интра- и экстрапеченочного холестаза;

3) определение сывороточных антимитохондриальных антител (АМА) является обязательным у больных с внутрипеченочным холестазом;

4) магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) является следующим этапом диагностики больных с холестазом невыясненного генеза;

5) эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) является альтернативой МРХПГ в оценке обструкции дистального отдела билиарного тракта;

6) диагностическая эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) должна быть резервным методом в исключительных случаях в связи с повышенным риском осложнений (острый панкреатит, кровотечение) и смерти вследствие ее применения (поэтому методам МРХПГ и ЭУЗИ следует отдавать предпочтение);

7) при внутрипеченочном холестазе невыясненного генеза и отрицательном тесте АМА рекомендуется проведение биопсии печени;

8) у больных с отрицательным тестом АМА и результатами биопсии, сходными с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) или первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), при возможности следует провести генетическое тестирование на наличие мутации гена ABCB4.

Профессор М. Траунер (Австрия) рассмотрел терапевтические подходы к лечению хронического холестатического синдрома и его осложнений.

1. Больные с ПБЦ должны получать длительную терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) (13-15 мг/кг/день). У больных ПБЦ с хорошим биохимическим ответом на лечение УДХК отмечается нормальная выживаемость по сравнению с общей популяцией. Больным ПБЦ с неполным биохимическим ответом на лечение УДХК может быть рекомендована комбинированная терапия с будесонидом (6-9 мг/день).

2. При ПСХ: УДХК (15-20 мг/кг/день) улучшает сывороточные печеночные тесты, но не оказывает положительного влияния на выживаемость. УДХК может использоваться для профилактики колоректального рака при ПСХ.

3. IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ) характеризуется биохимическими и холангиографическими признаками, подобными ПСХ. В отличие от ПСХ ИАХ не ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника, часто ассоциируется с аутоиммунным панкреатитом и другими заболеваниями, сопровождающимися фиброзом, поддается лечению кортикостероидами.

4. При наличии зуда:

- холестирамин (4 г до 4 раз в день) или другие смолы – первая линия терапии;

- рифаксимин (от 150 мг до максимальной дозы 600 мг/сут) – вторая линия терапии;

- налтрексон (25-50 мг/сут) – третья линия терапии;

- сертралин может использоваться у больных, резистентных к перечисленным средствам, как терапия четвертой линии.

5. Остеопороз. Всем больным с холестатической болезнью печени необходимо вводить препараты кальция (1000-1200 мг/сут) и витамин D (400-800 МЕ/сут). В качестве альтернативного лечения назначается алендронат или другие бисфосфонаты при значениях aT <-2,5 (DEXA) или после патологического перелома при aT <-1,5.

Вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения СРК

Профессор Р. Спиллер остановился на особенностях постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК), который развивается остро после эпизода инфекционного гастроэнтерита. Постинфекционный СРК отмечается в 1 из 5 случаев СРК. Гастроэнтерит в 7 раз повышает риск развития СРК в течение следующего года. Пациентов с постинфекционным СРК беспокоит абдоминальная боль и кишечные расстройства, обычно диарея и послабление стула. Согласно последним исследованиям постинфекционный СРК ассоциируется с незначительной степенью воспаления слизистой оболочки. Беспочуйство и депрессия также являются важными факторами риска. Лечение включает опиаты и трициклические антидепрессанты. В лечении могут использоваться антагонисты 5HT $_{3}$ -рецепторов (алосетрон) и противовоспалительные препараты (месалазин).

Профессор Ф. Мартен (Франция) уделил внимание значению диеты при СРК. Более 60% пациентов с СРК отмечают усиление симптомов после еды. Объем пищи, доза и освобождение желудка от нутриента влияют на его переносимость. Пациентам следует рекомендовать ведение пищевого дневника. Пищевые волокна чаще ухудшают симптомы СРК, чем облегчают их.

В настоящее время при СРК без целиакии не запрещается глютен. Рандомизированные контролируемые исследования неоднократно подтверждали положительное влияние некоторых пробиотиков, включающих *Bifidobacterium lactis* DN-173.010, *Lactobacillus plantarum* Lp299v и смесь *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* spp., *Shermanii* JS и *B. lactis* Bb12.

Профессора М. Камиллери (США) и Я. Тек (Бельгия) определили новые направления в терапии СРК. Традиционное лечение больных с хроническими запорами путем изменения образа жизни, диетических рекомендаций и применения слабительных средств не всегда бывает эффективно. Кроме того, слабительные препараты зачастую имеют нежелательные побочные эффекты.

Разработанные ранее агонисты 5HT $_{4}$ -рецепторов – цизаприд и тегасерод – обладали низкой селективностью и оказывали побочное действие на сердечно-сосудистую систему. В связи с этим существует необходимость разработки новых, более эффективных средств. Созданы три новых агониста 5HT $_{4}$ -рецепторов. Они эффективны и имеют безопасный кардиоваскулярный профиль. Пруклоприд эффективно ускоряет транзит по толстой кишке при тяжелых хронических запорах, не поддающихся лечению традиционными слабительными, обладает высокой селективностью.

АТІ-7505 і TD-5108 — нові потужні агоністи 5HT₄-рецепторів — в наслідок проходять клінічні випробування.

Подавлення синтезу серотоніну. Пероральний інгібітор триптофангідроксилази LX 1031 ефективний в дозі до 4 г/день в течение 14 днів. В наслідок препарат знаходиться на стадії клінічних випробувань.

Секреція хлоридів. Транспорт хлоридів через епітеліальні стимулює секрецію жидкості. Основні потоки хлоридів осмислюються базолатеральним Na⁺-K⁺-2Cl⁻ переносником, який доставляє хлориди в ентероцити з допомогою натрієвого насоса і калієвого каналу, транспортує катіони наружу через базолатеральну мембрану. На апікальній мембрані муковісцидозний трансмембранний регулятор (МВТР) і ClC-2Cl⁻ канали забезпечують вихід 2Cl⁻, що індукуює секрецію жидкості (Я. Тек). Существоє 4 терапевтичних напрямків, зв'язаних з хлоридними каналами:

- клофелемер — антагоніст МВТР;
- любипростон — індукуює секрецію хлоридів в ентероцитах і колоноцитах; у людини посилює транзит по товстій кишці; рекомендована доза при СРК 8 мкг/сут;
- гуанілатциклаза С — основний рецептор для термостабільних ентеротоксинів, бере участь в регуляції іонного транспорту в тонкій кишці;
- Линаклотид — синтетический агоніст гуанілатциклази, пептид из 14 амінокислот, активуючий мембранну гуанілатциклазу С на інтестинальних епітеліальних клітках; підвищує секрецію жидкості в тонкій кишці, прискорює транзит по тонкій кишці і зменшує висцеральну біль у крив; у хворих з хронічними запорами прискорює транзит по товстій кишці, зменшує щільність кала і підвищує частоту кишечних сокращень. Препарат пройшов клінічні випробування Іа фази.

Соли желчных кислот. Соли желчных кислот прискорюють транзит по товстій кишці і збільшують частоту стула при СРК з запорами. С другої сторони, зв'язування желчных кислот з допомогою колесевеламу зупиняє кишечний транзит у хворих СРК з діареєю. Було показано, що у 70% хворих з водної діареєю має місце мальабсорбція желчных кислот.

Противовоспалительные препараты. Их применение объясняется наличием небольшой степени воспаления и вовлечением тучных клеток у отдельных больных с СРК.

- Кромогликат натрия — перорально в дозі 200 мг кожні 8 ч спосібствовал улучшению кишечной функции при СРК з діареєю.
- Месалазин — у хворих СРК знизав загальне кількість імуніцитів, тучних кліток, а також вміст в слизистій ІL-1β, гистаміну і триптази. Це асоціювалось з улучшением общего самочувствия больных. Необходими дальніші дослідження.
- Будесонід — ефективний при лимфоцитарном і коллагеновом коліте. Необходими дальніші дослідження його застосування при комбінації СРК і коллагенового коліта.
- Опіоїдні агоністи. Азімалідон — приносить облегчение при СРК з діареєю. Прегабалін — проведено дослідження фармакодинаміки у хворих з СРК.

Разработки и достижения в лечении ВЗК

На засіданні, присвяченому питанням захворювань кишечника, вперше представлені Лондонські критерії Всесвітнього гастроентерологічного конгресу по застосуванню біологічної терапії у хворих з виспалительними захворюваннями кишечника (ВЗК), розроблені спільно з Європейською організацією по вивченню хвороби Крона (БК) і неспецифічного язвенного коліта (НЯК). Відзначається ріст захворюваності ВЗК в більшій ступені в підліткової популяції. Розробка біологічної терапії є значимим досягненням в ліченні виспалительних захворювань кишечника. Однак не всім пацієнтам показано таке лічення. Вибір тактики залежить від клінічного течення захворювання, відповіді на застосування базисної терапії, фенотипа і коморбідних станів. Біологічна терапія показана пацієнтам з стероїдозалежними і стероїдорефрактерними формами БК і НЯК. Предложені рекомендації дають можливість виділити групу пацієнтів з очікуваним позитивним відгуком на лічення біологічними препаратами, до яких відносяться інфліксимаб, адалимумаб, сертолизумаб, натализумаб. На сьогоднішній день з групи препаратів найбільш вивчена ефективність інфліксимаба. Було відзначено, що комбінована терапія з застосуванням інфліксимаба і азатиопіна більш ефективна, ніж монотерапія, для досягнення ремісії після 1 року застосування у пацієнтів з БК, не приймавших указані препарати раніше. Інфліксимаб також ефективний в ліченні резистентного до стандартної терапії НЯК. Прогнозують раннього позитивного ефекту на застосування інфліксимаба у хворих НЯК є середньтяжеля і тяжеля форма у rANCA-серопозитивних пацієнтів з ІL23R-генотипом. У пацієнтів, у яких не отримано стійкого позитивного відгук на лічення препаратами анти-TNFα, може бути використана стратегія корекції дози того ж препарату в сторону її збільшення або зменшення часу між ін'єкціями, а також перехід до іншого препарату біологічної терапії. Можливо припинення лічення при умові досягнення клінічної і ендоскопічної ремісії

в течение года, однако при этом должны быть учтены течение заболевания и потенциальные осложнения при возникновении рецидива. К сожалению, пациенты в процессе лечения препаратами анти-TNFα подвергаются большему риску развития оппортунистических инфекций, среди которых чаще отмечается активация туберкулезной инфекции и микозов. Поэтому все больные должны быть всесторонне обследованы перед назначением биологической терапии с определением соотношения польза/риск у каждого конкретного больного.

Проливая свет на заболевания поджелудочной железы

В докладе Дж.С. Уилсона (Австралия) были рассмотрены клеточные и молекулярные механизмы фиброза поджелудочной железы. Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) играют центральную роль в развитии фиброза при хроническом панкреатите, а также в десмопластической/стромальной реакции при раке поджелудочной железы. После активации при повреждении поджелудочной железы такими факторами, как алкоголь и его метаболиты, окислительный стресс и провоспалительные медиаторы, ПЗК секретируют избыточное количество белков внеклеточного матрикса, составляющих фиброзную ткань.

Аденокарцинома панкреатических протоков представляет собой опухоль, богатую соединительной тканью; на долю стромы приходится 50% опухолевой массы. Строма (десмоплазия) является продуктом эпителиальной опухоли, а не защитным механизмом хозяина. Клетки стромы взаимосвязаны с ПЗК, которые продуцируют матрикс под действием цитокинов и факторов роста, вырабатываемых опухолевой клеткой. Фактор роста опухоли β₁ (TGF β₁) играет ведущую роль в инициации десмоплазии.

При раке поджелудочной железы ПЗК не только вызывают десмоплазию, но также взаимодействуют с опухолевыми клетками, способствуя местному прогрессированию опухоли и появлению отдаленных метастазов.

Успехи в понимании биологии ПЗК проливают свет на пути терапевтического воздействия за счет подавления активации ПЗК, что будет препятствовать развитию фиброза при хроническом панкреатите и взаимодействию звездчатых и раковых клеток, задерживая таким образом прогрессирование рака.

Лечение онкопатологии: когда все средства хороши

Борьба с онкопатологией и предопухолевыми заболеваниями является одной из важнейших задач современной медицины, что было отмечено на симпозиуме. Онкопатология пищеварительной системы занимает ведущее место в мире среди общей онкологической заболеваемости. Несмотря на достигнутые успехи в снижении уровня распространенности рака желудка (РЖ), увеличивается число опухолей пищевода, сохраняется высокий уровень распространения рака толстой кишки, который занимает ведущее место в структуре новообразований пищеварительной системы. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев колоректального рака (КРР) и около 500 тыс. случаев смерти. Так, в США в 2009 г. диагностировано 147 тыс. случаев рака толстой кишки; примерно у половины населения западных стран в возрасте >65 лет выявлены аденомы толстой кишки (данные Американского общества рака, 2009).

Одним из успешных методов борьбы с онкопатологией является разработка и внедрение в медицинскую практику скрининговых программ с целью выявления опухолей на ранних стадиях, а также лечение предопухолевых состояний и использование медицинских препаратов с целью химиопрофилактики. Внедрение в широкую медицинскую практику неинвазивных методов ранней диагностики КРР даст возможность диагностировать опухоли и предопухолевые состояния на ранних стадиях и улучшить результаты лечения.

В рамках конгресса были обобщены результаты деятельности ряда рабочих групп в области клинических и экспериментальных исследований. Рабочая группа профессора Г. Янга разработала рекомендации по оценке новых скрининговых тестов КРР и РЖ. Для повышения диагностической достоверности новых скрининговых тестов предложено четыре фазы их оценки. Фаза 1 — начальная ретроспективная оценка в случаях с доказанным раком. При положительном результате проводится фаза 2 — оценка при неопластических повреждениях. Фаза 3 предусматривает беспристрастную оценку типичных скрининговых популяций, после чего осуществляется оценка экономической эффективности скрининга (фаза 4).

На общей пленарной сессии, которую открыл президент OEGF Хуан Малагелада, были представлены результаты исследования британских ученых из г. Лидса и Лондона о влиянии эйкозопентаеновой омега-3 жирной кислоты (ЭПК) у больных с семейным аденоматозным полипозом (САП). В результате проведенного 6-месячного лечения, во время которого пациенты основной группы получали ЭПК в дозе 2 капсулы по 500 мг дважды в день, наблюдалось достоверное снижение количества и величины полипов в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо. Результаты исследования подтверждены видеоскопическими материалами. Авторами сделан вывод об эффективности препарата ЭПК в профилактике распространения полипоза у больных с САП, сравнимой с эффективностью применения



ингибиторов ЦОГ-2, но при этом практически не имеющего побочных эффектов.

Вопросам профилактики КРР был посвящен симпозиум, на котором выступили ведущие ученые из Великобритании и США. В докладе профессора Р. Логана (Великобритания) была представлена оценка риска развития рака толстой кишки в разных группах населения. Общепопуляционный риск составляет около 5%; средний риск — 5-15% — отмечается в группе с выявленными аденомами, у больных НЯК с тотальным поражением толстой кишки и пациентов с семейным анамнезом КРР; группу высокого риска (80-100%) составляют пациенты с наследственными, генетически детерминированными синдромами, в первую очередь семейным аденоматозным полипозом, неполипозным КРР (синдромом Линча).

Известно, что большинство опухолей толстой кишки развивается из аденом. В докладе были представлены результаты исследований последних лет, выполненных в США, странах Евросоюза, подтверждающие эффективность применения ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, сулиндак), аспирина, препаратов кальция, способствующих уменьшению количества и размеров аденом и профилактике возникновения КРР (Cole et al., 2009; Salomon et al., 2008). В случае аденом положительный эффект наблюдается уже в течение года от начала приема препаратов, положительные результаты в профилактике КРР наблюдаются на протяжении 10 и более лет. Вместе с тем при применении ингибиторов ЦОГ-2 отмечается достаточно высокий риск развития нежелательных побочных явлений, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы, что делает невозможным их широкое применение с целью химиопрофилактики полипоза и рака кишечника в общей популяции (Salomon et al., 2008). Нежелательные явления при применении аспирина и кальция выражены в меньшей степени.

По мнению профессора Р. Брезалиера из Техасского университета (США), влияние на человека таких препаратов, как ингибиторы ЦОГ-2 и аспирина, различно и зависит от генетической вариативности организма; польза от их применения может превышать риск нежелательных побочных явлений только в группах с высоким риском развития КРР, что доказано в ходе многих многоцентровых исследований. Докладчик выразил мнение о целесообразности назначения аспирина, коксибов для профилактики рака пациентам с наследственными семейными синдромами и с индивидуальным анамнезом КРР (с диагностированным раком кишечника для профилактики рецидивов). Вопросы, которые необходимо решить на современном этапе, заключаются в выборе оптимальной дозы препарата, времени начала и длительности такой терапии в группах высокого риска КРР.

Профессор Д. Матерс представил обобщенные данные о влиянии пищевых привычек на уровень заболеваемости КРР. Докладчик, в частности, отметил, что физическая активность, контроль веса снижают риск развития КРР в общей популяции, в то время как частое употребление красного мяса, особенно при многоэтапной кулинарной обработке, злоупотребление алкоголем (у мужчин), избыточный вес, абдоминальное ожирение являются факторами повышенного риска. Результаты метаанализа многоцентровых исследований с применением препаратов фолиевой кислоты, селена, витамина D отдельно или в комплексе с кальцием не продемонстрировали убедительных данных об их эффективности для химиопрофилактики КРР (M.A. Sanjoaquin et al., 2005; V.F. Cole et al., 2007; M. Ebbin et al., 2009). Исследования в этом направлении продолжаются.

Один из симпозиумов был посвящен научным достижениям в области гастроэнтерологии по материалам недели, посвященной заболеваниям органов пищеварения, организованной Американской гастроэнтерологической ассоциацией (DDW, г. Чикаго, 2009). Так, отмечено два пути лечения заболеваний, связанных с Clostridium difficile: использование нового макролидного антибиотика фидаксомицина, а также применение моноклональных антител. Отмечено преимущество назначения фамотидина на фоне приема клопидогреля и аспирина для профилактики язвобразования. Определение вирулентности H. pylori (cag A, vac A, hop Q) на основании исследования образцов ДНК по stool-тесту является достаточно информативной доступной неинвазивной методикой, позволяющей прогнозировать клинические исходы заболеваний желудка, в том числе рака.