



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 нитроimidазольного 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 лансопризола, 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 $\alpha$  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 $\alpha$ , 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 $\alpha$  (как обычного, так и пегелированного) 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 НВВAg-положительным и НВВAg-отрицательным вирусным гепатитом В:

- лечение с ограниченной длительностью пегелированного ИФН $\alpha$  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 пегелированного ИФН $\alpha$ -2a или ИФН $\alpha$ -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 пегелированными ИФН $\alpha$  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  $\alpha$ -2b представляет собой молекулу ИФН $\alpha$ -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 $\alpha$ -2b с контролируемым освобождением, который представляет собой комбинацию рекомбинантного пегелированного ИФН $\alpha$ -2b с полиэфирными микросферами;

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

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

- пегелированный ИФН $\alpha$ , 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 пегелированного ИФН $\alpha$ -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 пегелированного ИФН $\alpha$ -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 (пегелированный ИФН $\alpha$ -2b, рибавирин и телпревир) повышает частоту СВО у больных с генотипом HCV-1. К побочным эффектам телпревирата относятся зуд, сыпь, анемия. При генотипах HCV-3 и HCV-4 телпревир оказался неэффективным. Тройная терапия (пегелированный ИФН $\alpha$ -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 $\alpha$  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 5HT<sub>4</sub>-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<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> 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<sup>-</sup> канали забезпечують вихід 2Cl<sup>-</sup>, що індукуює секрецію жидкості (Я. Тек). Спостерігається 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 — синтетичний агоніст гуанілатциклази, пептид із 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 калу і підвищує частоту кишечних сокращень. Препарат пройшов клінічні випробування Іа фази.

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

**Противовоспалительні препарати.** Їх застосування пояснюється наявністю невеликої ступені запалення і залученням тучних кліток у окремих хворих СРК.

- Кромоглікат натрію — перорально в дозі 200 мг кожні 8 годин сприяє покращенню кишечної функції при СРК з діареєю.
- Месалазин — у хворих СРК зменшує загальну кількість імунітоїв, тучних кліток, а також вміст в слизовій IL-1β, гістаміну і триптази. Це асоціювалося з покращенням загального самопочуття хворих. Необхідні далі дослідження.
- Будесонід — ефективний при лимфоцитарному і коллагеновому коліте. Необхідні далі дослідження його застосування при комбінації СРК і коллагенового коліта.
- Опіоїдні агоністи. Азімалідон — приносить полегшення при СРК з діареєю. Прегабалін — проведено дослідження фармакодинаміки у хворих СРК.

### Разроботки і досягнення в ліченні 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 перебігу захворювання, реакції на застосування базисної терапії, фенотипу 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 відкликом на лічення біологічними препаратами, до яких відносяться інфліксимаб, адалимумаб, сертолизумаб, наталізумаб. На сьогоднішній день із групи препаратів найбільш вивчена ефективність інфліксимаба. Було відзначено, що комбінована терапія з застосуванням інфліксимаба і азатиопіну більш ефективна, ніж монотерапія, для досягнення ремісії після 1 року застосування у пацієнтів з БК, не приймавших вказані препарати раніше. Інфліксимаб також ефективний в ліченні резистентного до стандартної терапії НЯК. Прогнозаторами раннього позитивного ефекту на застосування інфліксимаба у хворих НЯК є середньотяжеля і тяжеля форма у рАНСА-серопозитивних пацієнтів з IL23R-генотипом. У пацієнтів, у яких не отримано стійкого позитивного відклику на лічення препаратами анти-TNFα, може бути застосована 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, однак при цьому повинні бути враховані перебіг захворювання і потенціальні ускладнення при виникненні рецидиву. К сожалению, пацієнти в процесі лічення препаратами анти-TNFα піддаються більшому ризику розвитку оппортуністических інфекцій, серед яких частіше відзначається активізація туберкульозної інфекції і мікозів. По тому всі хворі повинні бути всебічно обстежені перед призначенням біологічної терапії з визначенням співвідношення користь/ризик у кожного конкретного хворого.

### Проливаю світ на захворювання піджелудочної залізи

В доповіді Дж.С. Уілсона (Австралія) були розглянуті клітинні і молекулярні механізми фіброзу піджелудочної залізи. Панкреатическі зірчасті клітки (ПЗК) грають центральну роль в розвитку фіброзу при хроніческом панкреатиті, а також в десмопластической/стромальній реакції при раку піджелудочної залізи. Після активізації при пошкодженні піджелудочної залізи такими факторами, як алкоголь і його метаболіти, окислювальний стрес і провоспалительні медиатори, ПЗК секретують надмірне кількість білків внеклітинного матриксу, складаючих фіброзну тканину.

Аденокарцинома панкреатических протоків представляє собою опухоль, багату з'єднательною тканиною; на її частку стромы приходиться 50% опухольової маси. Строма (десмоплазія) є продуктом епітеліальної опухолі, а не захисним механізмом господаря. Клітки стромы взаємозв'язані з ПЗК, які продуцують матрикс під впливом цитокінів і факторів росту, вироблюваних опухольовою кліткою. Фактор росту опухолі β<sub>1</sub> (TGF β<sub>1</sub>) грає вільдуючу роль в ініціації десмоплазії.

При раку піджелудочної залізи ПЗК не тільки викликають десмоплазію, но також взаємодіють з опухольовими клітками, сприяючи місному прогресуванню опухолі і появленню віддалених метастазів.

Успехи в розумінні біології ПЗК проливають світ на шляхи терапевтического впливу за рахунок придушення активізації ПЗК, що буде перешкодити розвитку фіброзу при хроніческом панкреатиті і взаємодіє зірчастими і раковими клітками, затримуючи таким чином прогресування раку.

### Лічення онкопатології: когди всі засоби хороши

Борьба з онкопатологією і преопухольовими захворюваннями є однією з найбільш важливих задач сучасної медицини, що було відзначено на симпозиумі. Онкопатологія траварильної системи займає вільдуюче місце в світі серед загальної онкологіческої захворюваності. Незважаючи на досягнуті успіхи в зменшенні рівня поширеності раку шлудка (РЖ), збільшується кількість опухольової раку товстої кишечки, який займає вільдуюче місце в структурі новообранованій траварильної системи. Щородно в світі реєструється більш 1 млн нових випадків колоректального раку (КРР) і близько 500 тис. випадків смерті. Так, в США в 2009 г. діагностовано 147 тис. випадків раку товстої кишечки; приблизно у половини населення західних країн в віці >65 років виявлені аденоми товстої кишечки (данні Американського товариства раку, 2009).

Одним із успішних методів боротьби з онкопатологією є розробка і впровадження в медичну практику скринингових програм з метою виявлення опухольової на ранніх стадіях, а також лічення преопухольових станів і застосування медических препаратів з метою хіміопрофілактики. Впровадження в широкую медичну практику неінвазивних методів ранньої діагностики КРР дасть можливість діагностувати опухолі і преопухольові стани на ранніх стадіях і покращити результати лічення.

В рамках конгресу були оповіщені результати діяльності ряду робочих груп в області клініческих і експериментальних досліджень. Робоча група професора Г. Янга розробила рекомендації по оцінці нових скринингових тестів КРР і РЖ. Для підвищення діагностическої достовірності нових скринингових тестів пропозено чотири фази їх оцінки. Фаза 1 — початкова ретроспективна оцінка в випадках з доведеним раком. При позитивному результаті проводиться фаза 2 — оцінка при неопластических пошкодженнях. Фаза 3 передбачає неупереджену оцінку типіческих скринингових популяцій, після чого здійснюється оцінка економіческої ефективності скринінгу (фаза 4).

На загальній пленарній сесії, яку відкрив президент ОЕГФ Хуан Малагелла, були представлені результати дослідження британських учених із г. Лідса і Лондона про вплив ейкозопентаєнової омега-3 жирної кислоти (ЕПК) у хворих з сімейним аденоматозним поліпозом (САП). В результаті проведеного 6-місячного лічення, в час якого хворі отримували основну групу пацієнтів отримували ЕПК в дозі 2 капсули по 500 мг двічі в день, спостерігалось достовірне зменшення кількості і розміру поліпів в порівнянні з групою контролю, отримавшою плацебо. Результати дослідження підтверджені відеоендоскопіческими матеріалами. Авторами зроблено висновок про ефективність препарату ЕПК в профілактиці поширення поліпозу у хворих з САП, порівняно з ефективністю застосування



інгібіторів ЦОГ-2, но при цьому практически не маючих побіческих ефектів.

Вопросам профілактики КРР був присвячений симпозиум, на котрому виступили вільдуючі учені із Великої Британії і США. В доповіді професора Р. Логана (Великобританія) була представлена оцінка ризику розвитку раку товстої кишечки в різних групах населення. Загальнопопуляційний ризик складає близько 5%; середній ризик — 5-15% — відзначається в групі з виявленими аденомами, у хворих НЯК з тотальним ураженням товстої кишечки і пацієнтів з сімейним анамнезом КРР; групу високого ризику (80-100%) складають пацієнти з наслідковими, генетически детермінованими синдромами, в першу чергу сімейним аденоматозним поліпозом, неопліпозним КРР (синдромом Лінча).

Відомо, що більшість опухольової товстої кишечки розвивається із аденоми. В доповіді були представлені результати досліджень останніх років, виконаних в США, країнах Європозу, підтвердуючих ефективність застосування інгібіторів ЦОГ-2 (целєкоксіб, суліндак), аспіріну, препаратів кальція, сприяючих зменшенню кількості і розміру аденоми і профілактиці виникнення КРР (Cole et al., 2009; Salomon et al., 2008). В випадку аденоми позитивний ефект спостерігається вже в течение года від початку прийому препаратів, позитивні результати в профілактиці КРР спостерігаються на протязі 10 і більш років. Разом з тим при застосуванні інгібіторів ЦОГ-2 відзначається достаточний високий ризик розвитку небажанеских побіческих явищ, в першу чергу зі сторони сердечно-судинної системи, що робить неможливим їх широке застосування з метою хіміопрофілактики поліпозу і раку кишечника в загальній популяції (Salomon et al., 2008). Небажанескі явища при застосуванні аспіріну і кальція виражені в меншій ступені.

По мненню професора Р. Брезалієра із Техаского університету (США), вплив на людину таких препаратів, як інгібітори ЦОГ-2 і аспірін, різний і залежить від генетическої варіабельності організму; користь від їх застосування може перевищувати ризик небажанеских побіческих явищ тільки в групах з високим ризиком розвитку КРР, що доведено в часі багатьох багатоцентрових досліджень. Докладчик висловив мненню про цілесобразність призначення аспіріну, коксібів для профілактики раку пацієнтам з наслідковими сімейними синдромами і з індивідуальним анамнезом КРР (з діагностованим раком кишечника для профілактики рецидивів). Вопросы, які необхідно вирішити на сучасному етапі, заключаються в виборі оптимальної дози препарату, часу початку і тривалості такої терапії в групах високого ризику КРР.

Професор Д. Матерс представив обобщенні данні про вплив харчових звичок на рівень захворюваності КРР. Докладчик, зокрема, відзначив, що фізическа активність, контроль ваги зменшують ризик розвитку КРР в загальній популяції, в то час як часте вживання червоного м'яса, особливо при багаторазовій кулінарній обробці, надмірне вживання алкоголю (у чоловіків), надмірний вага, абдоминальне ожиріння є факторами підвищеного ризику. Результати метааналізу багаторазових досліджень з застосуванням препаратів фолієвої кислоти, селєна, вітаміну D окремо або в комплексі з кальцієм не продемонстрували переконливі данні об їх ефективності для хіміопрофілактики КРР (M.A. Sanjoaquin et al., 2005; V.F. Cole et al., 2007; M. Ebbin et al., 2009). Дослідження в цьому напрямку продовжуються.

Один із симпозиумів був присвячений науковим досягненням в області гастроентерології по матеріалам тижня, присвяченому захворюванням органів траварення, організованій Американською гастроентерологіческою асоціацією (DDW, г. Чикаго, 2009). Так, відзначено два шляхи лічення захворювань, зв'язаних з Clostridium difficile: застосування нового макролідного антибіотика фідаксоміцину, а також застосування моноклональних антител. Відзначено перевагу призначення фамотидіну на фоні прийому клопидогрєла і аспіріну для профілактики язвообразування. Визначення вірулентності H. pylori (cag A, vac A, hop Q) на основі дослідження зразків ДНК по stool-тесту є достаточним інформативним доступним неінвазивним методом, що дозволяє прогнозувати клініческі результати захворювань шлудка, в том числі раку.