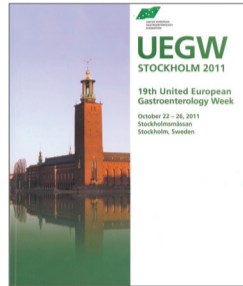


**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, **А.Э. Дорофеев, Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух, И.А. Коруля, С.В. Музыка**, кафедра гастроэнтерологии и диетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## Новости XIX Объединенной европейской гастроэнтерологической недели

**22-26 октября в г. Стокгольме (Швеция) состоялась XIX Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя «Гастро-2011», организованная Объединенной европейской гастроэнтерологической федерацией (UEGF), ассоциативными членами которой являются Европейская ассоциация эндоскопической хирургии (EAES), Европейская группа по изучению H. pylori (EHSG), Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и др. UEGF насчитывает около 14 тыс. врачей и научно-исследовательских работников, которые приняли участие в работе конгресса.**



Конгресс «Гастро-2011», посвященный научным достижениям в области эндоскопии, гепатологии, гастроэнтерологии и хирургии, предусматривал проведение двухдневных курсов последипломного обучения и основную программу, включавшую тематические симпозиумы, научные сессии, стендовые доклады. В рамках многочисленных симпозиумов выступили ведущие ученые, обсуждались проблемы патологии всех отделов пищеварительной системы, достижения и дальнейшие направления развития диагностической и лечебной эндоскопии органов пищеварения. Основной акцент ставился на новых научных открытиях в области неинвазивных методов лечения заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта. Ряд секций был посвящен разбору сложных клинических случаев, что имело большое практическое значение. На конгрессе были представлены около 500 докладов и больше 2 тыс. стендовых презентаций. В рамках «Гастро-2011» работала выставка современного медицинского оборудования и фармацевтических препаратов.

На пленарном заседании был заслушан доклад эксперта в области хирургии и трансплантологии печени, профессора **Р.-А. Clavien (Швейцария)**, награжденного премией UEGF за 2011 г. в 100 тыс. евро. В докладе рассмотрены различные аспекты регенерации печени при ее трансплантации. Неудачные результаты трансплантации печени во многих случаях были связаны с малыми размерами трансплантата. Избежать этого могут помочь двухступенчатые хирургические процедуры или (пока на экспериментальном уровне) фармакологические подходы, способствующие росту печени. Эксперименты на животных, а также наблюдение за пациентами, подвергшимся резекции печени, показали, что серотонин можно рассматривать как новый печеночный фактор роста, а действие пентоксифиллина опосредуется через влияние на TNF/IL6. Гепатологи и хирурги в будущем должны объединить свои усилия на основе достижений теоретической и клинической науки. Необходимо обращать внимание на устранение вирусной инфекции и на целенаправленную коррекцию жирового обмена.

### Заболевания пищевода

Несколько секций было посвящено проблемам заболеваний пищевода. На симпозиуме, посвященном вопросам лечения пациентов с пищеводом Барретта, **А. Мау (Германия)** доложила, что с октября 1996 г. по сентябрь 2009 г. проводилось исследование с участием 953 пациентов с пищеводом Барретта. Были сделаны выводы, что эндоскопическая резекция (ЭР) является высокоэффективным и безопасным методом лечения таких больных, проведением ЭР можно добиться долгосрочных положительных результатов. Полная ЭР всех опухолевых поражений подразумевает удаление слизистой методом аргонной плазменной коагуляции или радиочастотной абляции. ЭР является международно признанным локальным методом лечения у больных с ранней неоплазией пищевода.

В сообщении **G. Voeckxstaens (Бельгия)** речь шла о лечении пациентов с ахалазией кардии.

Ахалазия в настоящее время лечится с помощью пневматической дилатации или лапароскопической миотомии по Геллеру. Отмечалось, что эффективность лечения методом лапароскопической миотомии и пневматической дилатации сильно варьирует в зависимости от манометрического подтипа: тип 1 – 56%, тип 2 – 96%, тип 3 – 29% (тип 1 – нет волн давления в дистальной части пищевода, амплитуда <30 мм рт. ст.; тип 2 – давление во всем пищеводе >30 мм рт. ст.; тип 3 – быстро распространяющееся сокращение связано со спастическими сокращениями >70 мм рт. ст. длительностью >6 с). Симптомы (потеря массы тела, дисфагия, боли за грудиной и регургитация) оценивались с помощью шкалы Эккарда, лечение считалось неэффективным, если оценка была > 3 по шкале Эккарда.

В заключение было отмечено, что эффективность лечения как методом лапароскопической миотомии по Геллеру, так и методом пневматической дилатации зависит от манометрического подтипа. В отличие от предыдущих исследований было показано, что пациенты с обоими типами (1 и 2) одинаково хорошо реагировали на указанные методы лечения. Пациенты с типом 3 имели низкий уровень ответа, в частности те пациенты, у которых была проведена пневматическая дилатация.

Доклад **W. Rohov (Нидерланды)** был посвящен диагностическим методам оценки эффективности лечения пациентов с ахалазией кардии. Пациенты с ахалазией наблюдались в течение 10 лет после первоначальной оценки давления нижнего пищеводного сфинктера, оценивались рецидивы симптомов и необходимость повторного лечения. Застой бария на эзофагограмме является хорошим показателем неэффективности лечения у пациентов с ахалазией. Этот метод можно использовать для оценки эффективности лечения данной категории пациентов.

**P. Weijenberg (Нидерланды)** представил результаты проведенного метаанализа (59 клинических испытаний, 26 641 пациент) по эффективности терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и рефлюкс-эзофагитом. Было высказано предположение, что пациенты с НЭРБ меньше реагируют на ИПП, чем пациенты с эрозивной рефлюксной болезнью. Целью этого метаанализа были оценка ответа пациентов на ИПП-терапию при НЭРБ по сравнению с ГЭРБ и оценка ответа на ИПП-терапию в зависимости от различных диагностических критериев у пациентов с НЭРБ.

По данным проведенного метаанализа был сделан вывод, что при НЭРБ (эндоскопически негативной, подтвержденной рН-метрией) ИПП неэффективны только в 15-27% случаев. Неэффективность ИПП-терапии при НЭРБ объясняется наличием функциональной изжоги у пациентов.

### Инфекция H. pylori

Отдельная сессия гастроэнтерологии освещала новые аспекты патогенеза Нр. Докладчики из Японии, Италии, Польши, Германии и Литвы представили результаты собственных исследований, касающихся вопросов aberrантной экспрессии MIR-200 у пациентов с Нр-ассоциированными гастритами, взаимосвязи грейлина и инфекции Нр.

На симпозиуме по новым вопросам малигнизации желудка **A. Cheng (Китай)** выступил с докладом, который посвятил интегративному эпигенетическому анализу нарушения апоптозного пути под влиянием Нр. Нр

ингибирует апоптоз и приводит к развитию рака через эпигенетическую регуляцию.

Важным событием Объединенной европейской гастроэнтерологической недели в Стокгольме, собравшим значительное количество участников форума, стал симпозиум «Ведение инфекции Нр: 4-й Маастрихтский консенсус». На нем были представлены положения заседания рабочей группы по изучению Нр-инфекции, состоявшегося во Флоренции в 2010 году, на котором был принят консенсус Маастрихт-4. В разработке положений консенсуса приняли участие 45 экспертов из 26 стран, которые были объединены в три рабочие группы. Основные темы для обсуждения: клинические сценарии и показания к лечению, диагностика инфекции и способы лечения, общая информация и профилактика рака желудка.

Доклад профессора **P. Malfentheimer (Германия)**, в частности, был посвящен некоторым сложным и неопределенным вопросам в изучении Нр-инфекции. По мнению докладчика, к этим вопросам относятся следующие: следует ли и далее придерживаться стратегии test and treat («диагностируй и лечи») для всех пациентов с впервые выявленной, неисследованной диспепсией; имеются ли убедительные доказательства вовлечения Нр в возникновении внежелудочных заболеваний, при каких из этих заболеваний определено показано эрадикационная терапия; какая схема эрадикационной терапии первой линии рекомендована в регионах с высокой резистентностью бактерий к кларитромицину; должны ли медики активно обследовать пациентов на предмет инфицированности бактерией и назначать лечение с целью профилактики возникновения рака желудка в популяции? Согласно принятым положениям 4-го Маастрихтского консенсуса стратегия test and treat актуальна в популяциях, где инфицированность Нр превышает 20%, однако такое положение не распространяется на пациентов с симптомами тревоги и пациентов старшего возраста (предельный возраст определяется в каждом регионе исходя из риска распространения рака желудка) (уровень доказательств Ia, степень рекомендации A).

На сегодня есть достаточно доказательств тому, что Нр является этиологическим фактором в возникновении некоторых внежелудочных заболеваний, в частности железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, а также дефицита витамина B<sub>12</sub> (1a, 1b, 3b соответственно). При этих заболеваниях показана эрадикационная терапия. Нр также является возможной причиной возникновения хронических уртикарных высыпаний у инфицированных пациентов. Так, согласно стандартам ведения больных с Нр в Японии хроническая уртикарная сыпь относится к внежелудочным проявлениям инфекции и входит в группу заболеваний, при которых показана эрадикационная терапия. Относительно профилактики распространения рака желудка стратегия screen and treat («скринируй и лечи») должна быть исследована в популяциях с высокими показателями распространения рака желудка.

Профессор **C. O'Morain (Ирландия)** в докладе представил показания к эрадикационной терапии соответственно положениям Маастрихт-4. Основные показания к эрадикационной терапии остаются прежними. В частности, положение 3 консенсуса гласит, что эрадикация Нр приводит к длительному улучшению у 1 из 12 пациентов с функциональной диспепсией, и такой способ лечения ФД эффективнее любого другого лечения



**Н.В. Харченко**

(A, 1a). Исследование S. Harvey (2010) показало, что 80% пациентов продолжают страдать от диспепсии после эрадикации бактерий.

**Положение 4.** Инфекция Нр может как повышать, так и понижать секрецию соляной кислоты в зависимости от характера воспаления в слизистой желудка (B, 2b).

**Положение 5.** Нр-инфицированность (статус) не влияет на тяжесть симптомов ГЭРБ, рецидивы симптомов и результаты лечения у больных ГЭРБ. Эрадикация Нр не отменяет существующую ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения (A, 1a).

**Положение 6.** Эпидемиологические исследования выявили отрицательную взаимосвязь между распространенностью Нр-инфекции, ГЭРБ и аденокарциномы пищевода (B, 2a).

**Положение 7.** Инфекция Нр повышает риск возникновения неосложненной и осложненной гастродуоденальной язвы у лиц, принимающих НПВС и низкие дозы аминсалициловой кислоты (B, 2b).

**Положение 8.** Эрадикация Нр оказывает положительный эффект у больных, впервые принимающих НПВС. Больным с язвенным анамнезом показана обязательная эрадикационная терапия (A, 1b).

**Положение 9.** Пациентам с язвенным анамнезом, принимающим ацетилсалициловую кислоту, показано тестирование на Нр; частота распространения язвенного кровотечения при длительном наблюдении у таких пациентов ниже после проведения эрадикации даже без сопутствующей гастропротекторной терапии; Нр влияет на усвоение некоторых медикаментов. Механизм такого влияния состоит во влиянии сниженной продукции соляной кислоты у Нр-положительных пациентов. Так, доказано негативное влияние Нр-инфицированности на биодоступность тироксина и леводопы.

В последние годы активно изучалась роль Нр как возможного этиологического фактора в возникновении некоторых заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, в частности атеросклероза, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней, мигрени, болезни Паркинсона (Yiannopoulou et al., 2007; Gasbarri et al., 2011; Dobbs et al., 2008).

**Положение 13.** Имеется достаточно доказательств тому, что Нр является этиологическим фактором в возникновении необъясненной железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, а также дефицита витамина B<sub>12</sub> (A, 1a; A, 1b, B, 3b соответственно). При этих заболеваниях показана эрадикация бактерии. Таким образом, B<sub>12</sub>-дефицитная анемия впервые внесена в перечень определенных показаний к эрадикационной терапии. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют установить связь между инфекцией Нр и другими внежелудочными заболеваниями, включая кардиоваскулярные или неврологические.

Современные подходы к диагностике и лечению Нр-инфекции, принятые 4-м Маастрихтским консенсусом, были представлены в докладе профессора F. Megraud (Франция). В докладе представлены результаты Европейского исследования по изучению антибиотикорезистентности Нр у значительного количества пациентов (n=1860), проведенного в 2008-2009 гг. Результаты исследования продемонстрировали значительный рост устойчивости бактерии к метронидазолу и кларитромицину, а в последние годы и к левофлоксацину. В некоторых европейских странах (Австрия, Хорватия) уровень резистентности к кларитромицину достигает 30%, во Франции, Бельгии, Португалии резистентность к левофлоксацину составила  $\geq 20\%$ , что потребовало пересмотра стандартов антихеликобактерной терапии с учетом региональных особенностей. За несколько последних лет уровень достижения эрадикации Нр при использовании стандартной схемы первой линии (ИПП+АМО+КЛА) в США, странах Евросоюза опустился ниже 75% (Graham et al., 2007). При этом использование последовательной терапии показало более высокий уровень эрадикации в сравнении со стандартной кларитромицинсодержащей схемой первой линии в регионах как с низкой, так и с высокой резистентностью к кларитромицину (92 и 87% против 83 и 69% соответственно).

Профессор F. Megraud (Франция) рекомендует следующие доступные варианты для лечения инфекции: стандартные кларитромицинсодержащие схемы тройной терапии с ИПП и метронидазолом или амоксициллином; последовательную терапию; не содержащую висмут квадротерапию (сочетанная терапия), в состав которой входит ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол в стандартных дозах с длительностью лечения 10 дней; висмутсодержащую квадротерапию второй линии. С учетом уровня КЛА-резистентности докладчик рекомендует следующий алгоритм лечения Нр-инфекции: в регионах с низким уровнем КЛА-резистентности в качестве терапии первой линии использовать один из вариантов стандартной тройной терапии, либо последовательную терапию, либо висмутсодержащую квадротерапию. При неэффективности лечения рекомендуется висмутсодержащая квадротерапия или тройная схема с левофлоксацином (ИПП+АМО+ЛФ). В регионах с высоким уровнем кларитромицинрезистентности в качестве первой линии терапии рекомендовано использовать висмутсодержащую квадротерапию либо последовательную терапию, либо не содержащую висмут квадротерапию (ИПП+КЛА+АМО+МЕТ). При неэффективности указанных схем следует назначать тройную терапию ИПП+АМО+ЛФ. Во всех регионах при неэффективности первой и второй линий терапии перед назначением третьей схемы рекомендуется изучать чувствительность Нр к антибактериальным средствам.

Представленные докладчиком положения Маастрихта-4:

**Положение 1.** Диагностическая точность теста на антиген в стуле сравнима с дыхательным уреазным тестом при условии использования моноклональных тест-систем (A, 1a).

**Положение 2.** Серологические тесты для определения Нр не эквивалентны. Только валидные (качественные) IgG серологические тесты могут использоваться для диагностики (B, 1b).

**Положение 3.** Серологические тесты могут использоваться в случае недавнего лечения антибиотиками, антисекреторными препаратами, при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите, раке желудка (B, 1b).

**Положение 4.** Для пациентов, находящихся на лечении ИПП:

- если допустимо, следует приостановить их прием на 2 недели перед выполнением биопсийного теста, гистологического теста, быстрого уреазного, дыхательного или стул-теста (1b, A);

- если это невозможно, могут быть выполнены качественные серологические тесты (2b, B).

**Положение 5.** Важно выполнить тесты на культуру и на чувствительность к антимикробным препаратам:

- перед назначением терапии первой линии с включением кларитромицина, если в регионе отмечается высокая резистентность к кларитромицину;

- во всех регионах перед назначением терапии второй линии, если эндоскопическое исследование проводится по любой другой причине;

- в случае неэффективности терапии второй линии (5, D).

Если тест на чувствительность выполнить невозможно, для определения Нр и ее резистентности к кларитромицину и/или фторхинолону можно использовать молекулярный ПЦР-тест непосредственно на биоптате (1b, A).

#### Положение 6.

- Если Нр культивируется из биоптата, в тесты на чувствительность к антибиотикам нужно включать и метронидазол (1b, A).

- Если чувствительность к кларитромицину оценивается с помощью молекулярного ПЦР-теста, дополнительное определение чувствительности к метронидазолу не рекомендуется (5, D).

**Положение 8.** В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину КЛА-содержащая тройная схема рекомендована в качестве эмпирической терапии первой линии. Висмутсодержащая квадротерапия остается альтернативой (возможным вариантом лечения) (1a, A).

**Положение 9.** Использование высоких доз ИПП (2 раза в сутки) повышает эффективность тройной терапии (1b, A).

**Положение 10.** Увеличение длительности ИПП-КЛА-содержащей тройной терапии от 7 до 10-14 суток улучшает успех эрадикации почти на 5% (1a, A).

**Положение 11.** Схемы ИПП-КЛА-МЕТ и ИПП-КЛА-АМО равноценны (1a, A).

**Положение 12.** Определенные пробиотики и пребиотики показывают обещающие результаты в качестве адьювантной терапии в уменьшении побочных эффектов (5, D).

#### Положение 14.

- После неэффективности терапии, содержащей ИПП-КЛА, рекомендуется или висмутсодержащая квадротерапия, или левофлоксацинсодержащая тройная терапия (1a, A).

- Следует учитывать возрастающую резистентность к левофлоксацину (2b, B).

#### Третья линия терапии

**Положение 15.** После неэффективности второй линии терапии следует руководствоваться определением чувствительности к антимикробным препаратам (1c, A).

**Положение 16.** В регионах с высокой резистентностью к КЛА рекомендована висмутсодержащая квадротерапия в качестве эмпирической терапии первой линии.

Если такой режим недостаточен, показана последовательная терапия или невисмутсодержащая квадротерапия (1a, A).

**Положение 17.** У пациентов с аллергией на пенициллин в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве терапии первой линии может быть назначена терапия ИПП-КЛА-МЕТ; в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину должна быть назначена висмутсодержащая квадротерапия.

В качестве режима спасения в регионах с низкой резистентностью к фторхинолонам левофлоксацинсодержащая схема с ИПП и КЛА представляет альтернативную вторую линию (2c, B).

**Положение 18.** Для контроля эрадикации рекомендовано использовать неинвазивный уреазный дыхательный тест или моноклональный тест на антиген в стуле. Серологические методы не рекомендованы (A, 1a).

**Положение 19.** Время проведения повторного теста для контроля эрадикации должно составлять не менее 4 недель после завершения эрадикационной терапии.

#### Положение 20.

- При неосложненной дуоденальной язве после антихеликобактерной терапии длительная кислотосупрессия не рекомендована (1a, A).

- При осложненной дуоденальной язве и язве желудка рекомендована длительная кислотосупрессия (1b, A).

**Положение 21.** Эрадикационная терапия должна быть начата в случаях язвенного кровотечения при возобновлении орального питания (1b, A).

#### Вирусные гепатиты и другие заболевания печени

На симпозиуме, посвященном вирусным гепатитам, были рассмотрены отдельные вопросы диагностики и лечения этих заболеваний. В докладе M. Thursz (Великобритания) были рассмотрены генетические маркеры, оказывающие влияние на эффективность интерферонотерапии у больных хроническим вирусным гепатитом С (HCV). В мире насчитывается 170 млн лиц, инфицированных HCV, у которых развиваются хронические заболевания печени. Одной из основных задач, стоящих перед врачами, является лечение этих больных от хронического гепатита, который может трансформироваться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. В последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния генетических факторов на ответ организма хозяина на инфицирование HCV и последующее лечение. Проводился анализ геномов больных, ответивших на течение HCV-инфекции или излечившихся спонтанно. В этих исследованиях был выявлен полиморфизм гена IL28b. Этот ген кодирует IFN $\lambda$ 3 и обеспечивает очень тесную ассоциацию с ответом на лечение больных с генотипом 1 HCV. У больных, имеющих генотип CC в позиции rs12979860, наблюдается примерно двукратное увеличение способности ответить на лечение. Такой полиморфизм генов преобладает в юго-западной Азии, где имеет место высокая степень ответа на лечение HCV. У европейцев наблюдается смесь генотипов CC, CT и TT. У афроамериканцев, которые относительно резистентны к лечению, преобладают генотипы CT и TT. Генотип, при котором аллель CC находится в позиции rs12979860, является наиболее благоприятным и ассоциируется в 80% случаев со стойким вирусологическим ответом, в то время как при аллеле TT генотипа 1 HCV стойкий вирусологический ответ наблюдается в 30-40% случаев. Таким образом, полиморфизм гена IL28b является мощным предиктором ответа на лечение больных с генотипом 1 HCV.

В настоящее время хорошо известно, что микро-РНК играют ключевую роль в регуляции функций клеток, в частности в патогенезе стеатоза.

Так, профессор D.M. Ferreira (Португалия) в докладе осветил вопросы неалкогольного стеатогепатита, в частности его патогенеза. Недавно было определено, что в гепатоцитах с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) увеличена экспрессия микро-РНК 34.

Биопсия печени была получена от страдающих ожирением пациентов с НАЖБП, перенесших бариатрическую операцию. С целью подтверждения стеатоза (n=15), средневыраженного стеатоза (n=5) и выраженного стеатоза (n=6) НАЖБП данные клетки подвергли инкубированию с раствором УДХК и без УДХК. Было обнаружено, что в клетках печени, которые инкубировались с УДХК, повышенной экспрессии микро-РНК 34 не было. Это означает, что УДХК замедляет апоптоз клеток со стеатозом и увеличивает их жизнеспособность.

Важно заметить, что именно УДХК включается в патогенез развития стеатоза на уровне микро-РНК 34, тем самым предотвращая гибель гепатоцитов.

Это важно для дальнейшего понимания патогенеза НАЖБП и потенциальных эндогенных модуляторов, что может обеспечить новые мишени для терапевтического вмешательства при данной патологии печени.

В докладах C. Yurdaydin (Турция), H. Wedemeyer (Германия) были даны рекомендации по лечению больных хроническим вирусным гепатитом В в соответствии с консенсусами, принятыми EASL и AASLD. Конечной целью терапии, наиболее близкой к излечению, является клиренс от HBeAg с появлением антител к нему или без их наличия. Такой идеальный конечный этап встречается редко. Следующая желательная конечная цель лечения заключается в сероконверсии HBeAg в анти-HBe у HBeAg-положительных

больных; и поддерживаемой или стойкой супрессии ДНК HBV у HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, а также у HBeAg-положительных больных при отсутствии сероконверсии. Согласно консенсусам выделяют три формы лечения: лечение ограниченной длительности пегилированными интерферонами; длительное лечение аналогами нуклеозидов (АН) и лечение ограниченной длительности с использованием только АН. Такой вариант рекомендуется только HBeAg-положительным больным.

Среди АН препаратами первой линии считаются энтекавир и тенофовир благодаря мощной антивирусной активности и высокому генетическому барьеру к резистентности. Лечение пегилированными интерферонами дает хороший результат особенно у HBeAg-положительных больных на ранних этапах развития заболевания печени с благоприятными исходными показателями (высокая АЛТ, низкий уровень ДНК HBV, а также генотипы А и В HBV).

Сероконверсия HBeAg после лечения АН длится меньше, чем при использовании интерферонов, поэтому в связи с возможностью реактивации за этими больными необходимо осуществлять наблюдение.

H. Wedemeyer (Германия) отметил, что бопрепир и телпрепир являются ингибиторами протеазы HCV, лицензированными для лечения генотипа 1. Тройная терапия ингибитором протеазы с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином повышает частоту излечения до 25-30% у первично леченых больных. Такое лечение должно проводиться опытными врачами.

В докладе M. Diago (Испания) было отмечено, что лечение больных декомпенсированными вирусными циррозами печени, вызванными HCV, с включением интерферонов и рибавирина плохо ими переносилось. Даже если достигался стойкий вирусологический ответ у больных с декомпенсированным циррозом, это не сопровождалось его регрессией, могло ухудшить клиническое течение и привести к декомпенсации. Таким образом, терапию интерферонами с рибавирином следует рассматривать как резервную для больных с предполагаемой трансплантацией печени, что может предотвратить реинфекцию после операции.

Больных декомпенсированным циррозом печени, вызванным HBV, рекомендуют лечить с использованием пероральных АН. За этими больными следует осуществлять наблюдение во избежание развития резистентности.

#### Заболевания поджелудочной железы

Заслуживает интереса и секция, посвященная проблемам панкреатологии. Директор Департамента гастроэнтерологии и гепатологии (Университет Сантьяго де Компостелла, Испания), профессор J.E. Dominguez-Munoz представил данные о современных тенденциях диагностики и ведения пациентов с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ).

ВНПЖ – распространенный синдром заболеваний поджелудочной железы, таких как ХП, муковисцидоз, тяжелый острый некротизирующий панкреатит, рак поджелудочной железы, а также таких внепанкреатических заболеваний, как целиакия, воспалительные заболевания кишечника и состояния после панкреато- и гастрорезекций. К сожалению, ВНПЖ ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью, так как повышает риск развития осложнений со стороны других органов и систем, в частности кардиоваскулярных событий.

Диагностика ВНПЖ не вызвала бы значительных затруднений у клинициста, если бы такие тесты, как измерение коэффициента абсорбции жира во время стандартного теста Ван де Камера или, что более просто, с помощью 13С-триглицеридного теста, были широко доступны в повседневной практике. Однако, поскольку данные тесты редко используются в повседневной клинической рутине, возрастает потребность в альтернативных простых диагностических методиках, таких как оценка данных морфологических

Продолжение на стр. 10.

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, **А.Э. Дорофеев**, **Н.Д. Опанасюк**, **И.Я. Лопух**, **И.А. Коруля**, **С.В. Музыка**, кафедра гастроэнтерологии и диетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## Новости XIX Объединенной европейской гастроэнтерологической недели

Продолжение. Начало на стр. 8.

изменений в паренхиме ПЖ наряду с оценкой изменений нутритивного статуса больного.

Совершенно четко прослеживается корреляция между визуализируемыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ, такими как расширение панкреатического протока и/или наличие кальцификатов и ВВПЖ, что может служить для клинициста четким маркером ХП. Количественное определение наличия жира в кале не является обязательным для назначения панкреатических ферментов. При хроническом панкреатите с подозрением на мальабсорбцию (по таким признакам, как снижение массы тела, атрофия мышц, остеопения) и наличием соответствующих визуализируемых морфологических и функциональных изменений, ферментная терапия может быть начата без количественного подтверждения стеатореи и при макроскопически нормальном стуле.

Вероятность развития ВВПЖ настолько велика у лиц, перенесших острый некротизирующий панкреатит и гастроэктомию или панкреатодуоденэктомию, что не нуждается в дополнительном подтверждении.

Диета со сниженным содержанием жира рекомендована на начальных этапах ведения пациентов с ВВПЖ, однако рекомендуется переход на полноценную диету по мере восстановления нутритивного статуса пациента.

Панкреатические ферменты показаны всем пациентам с хроническим панкреатитом и ВВПЖ. Ферментная терапия является единственным способом устранения основных клинических последствий хронического панкреатита – мальабсорбции и стеатореи, обусловленной мальабсорпцией жиров. Кроме того, заместительная ферментная терапия может нормализовать уровни жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина у больных без явной стеатореи, при этом значительно улучшая качество жизни таких пациентов. Давно доказана высокая эффективность именно современных минимикросферических препаратов в адекватных дозировках. Минимальные рекомендованные дозы составляют 40-50 тыс. ЕД по липазе с каждым основным приемом пищи; у некоторых пациентов со стеатореей следует прибегнуть к назначению 100-120 тыс. ЕД по липазе для достижения поставленных целей терапии.

Большой интерес вызвали данные 7-дневного двойного слепого мультицентрового исследования, которое пролонгировалось в открытое наблюдение в течение 51 недели у пациентов с ВВПЖ вследствие хронического панкреатита. В этом исследовании представлены четкие доказательства высокой эффективности минимикросферического препарата панкреатина в сравнении с плацебо и подтверждена высокая безопасность длительной терапии этим препаратом у пациентов с ВВПЖ и ХП.

### Целиакия

Ряд докладов на конгрессе был посвящен вопросам диагностики и лечения целиакии. **L. Mearin (Нидерланды)** сообщила о том, что Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания на основе доказательной медицины недавно были сформулированы рекомендации по диагностике целиакии у детей и взрослых.

- Лаборатории, обеспечивающие определение специфических антител по диагностике целиакии, должны постоянно участвовать в программах контроля за качеством на национальном и международном уровне.

- Результаты лабораторных тестов на антитела к тканевой трансглутаминазе-2 (анти-ТГ2) и антитела к дезаминированному пептидам глиадина (анти-ДПГ) должны выражаться в количественных цифрах. Тесты на антитела к нативным пептидам глиадина (рутинный тест на антитела к глиадину) не должны использоваться для диагностики целиакии. Недостаточно констатировать

только положительный или отрицательный результат. Определение антител к ТГ2 в сыворотке крови является предпочтительным начальным этапом диагностики целиакии.

- При отсутствии анти-ТГ2 и эндомизимальных антител (ЭМА) диагноз целиакии маловероятен.

- Типирование HLA-DQ2 и HLA-DQ8 гетеродимеров является полезным для исключения целиакии в случае отрицательного результата обоих маркеров.

- Гистологического исследования можно избежать у детей с клинической симптоматикой при наличии у них высокого уровня антител IgA к ТГ2 (в 10 раз выше верхней границы нормы), при положительных результатах тестов на ЭМА и HLA-DQ2 и HLA-DQ8 гетеродимеры.

**J. Ludvigsson (Швеция)** отметил, что у больных целиакией имеется повышенный риск различных осложнений, которые включают повышенную смертность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, а также осложнения беременности при недиагностированной целиакии. Осложнения не ограничиваются только группой больных с неустановленным диагнозом, риск их появления сохраняется также у лиц с установленным диагнозом.

Хотя безглютеновая диета уменьшает клинические проявления целиакии и часто способствует заживлению слизистой оболочки, остается неясным, уменьшает ли диета риск осложнений.

Доклад **C. Mulder (Нидерланды)** был посвящен лечению целиакии. Основой лечения остается пожизненная безглютеновая диета, способствующая клиническому улучшению в течение недель, хотя восстановленные гистологической картины занимают годы.

Из ферментных препаратов перспективным может оказаться пролилэндопротеаза *Aspergillus niger* (AN-PEP), которая нормализует проницаемость слизистой оболочки.

Глютен активирует зонулы в плотных соединениях между эндотелиальными клетками. Ларазотид (AT-1001) подавляет проницаемость плотных соединений эпителиальных клеток при целиакии. Ларазотид хорошо переносится больными, но не предотвращает интестинальное повреждение, вызванное глютенем. Ларазотид проходит вторую стадию клинических испытаний при целиакии.

Перспективной также является разработка препаратов, ингибирующих тканевую ТГ2, поскольку этот фермент является провоспалительным и усиливает иммуностимулирующие эпитопы. Эффективность и побочные эффекты блокаторов тканевой ТГ2 совершенно неизвестны. Идеальный блокатор должен действовать только на слизистую оболочку и быть доступным. Пока это имеет только теоретическое значение.

При осложненной рефрактерной целиакии может использоваться азатиоприн и/или преднизолон. Пилотные исследования выявили некоторую клиническую эффективность будесонида. Есть данные об эффективности кладрибина и пересадки аутологичных стволовых клеток. Антитела, блокирующие IL-15, могут оказаться перспективной альтернативой, так как этот цитокин играет ведущую роль в патогенезе рефрактерной целиакии. Анти-IL-15 моноклональные антитела AMG 714 проходят вторую фазу испытаний при ревматоидном артрите и псориазе.

### Хронические запоры

24 октября в рамках Объединенной европейской гастроэнтерологической недели состоялся сателлитный симпозиум «Переход к новому мышлению», посвященный проблемам хронических запоров, под председательством **Eatonn M.M. Quigley**, профессора медицины и нормальной физиологии, главы исследовательского отдела центра пищевой фармакологии Национального университета

Ирландии (г. Корк), экс-президента Всемирной гастроэнтерологической организации и Американской коллегии по гастроэнтерологии. Также в обсуждении данной проблемы приняли участие профессора **V. Stanghellini** (Италия), **M. Ke** (Китай), **J. Tack** (Бельгия), **A. Karstein** (Нидерланды).

На заседании были обсуждены проблемы, с которыми сталкиваются как врачи, так и пациенты при лечении заболеваний, связанных с затруднениями дефекации. Несмотря на то что на рынке современной фарминдустрии представлен богатый ассортимент слабительных препаратов, около 47% пациентов с этой проблемой продолжают испытывать симптомы заболевания на протяжении длительного времени (длительность заболевания у опрошенных пациентов колеблется от 1 года до 5 лет).

**G. Voeckxstaens (Бельгия)** в докладе напомнил об основных причинах и механизмах возникновения хронических запоров. Он отметил, что нормальный кишечный транзит встречается у 59% пациентов с хроническими запорами, дисфункции органов малого таза встречаются у 25%, замедленный кишечный транзит – у 13%, в 3% случаев наблюдается сочетание этих состояний.

Доклад **A. Lembo (США)** был посвящен новым лекарственным средствам, разработанным для лечения пациентов с запорами. Был представлен новый путь решения – первый селективный энтерокинетики (селективный агонист 5-HT4-рецепторов) – прукалоприн. Особенностью данного препарата является то, что он возобновляет физиологическую перистальтику толстой кишки, это один из немногих препаратов, показанных для длительного применения, не вызывающих синдрома отмены.

Отличие от предшествующих препаратов (неселективных агонистов 5-HT4-рецепторов, таких как цизаприд, тегасерод), прукалоприн имеет изученный (проводилось отдельное мультицентровое исследование) профиль безопасности.

Лубипростон является агонистом С1С2-каналов. Приведены результаты плацебо-контролируемого исследования с участием 242 пациентов. Препарат назначался по 24 мг 2 раза в сутки, полученный эффект достоверно превышал плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, головная боль, головокружение, вздутие, боли в животе, диарея. Препарат разрешен к медицинскому применению в США и Швейцарии. Проведено 7 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний прукалоприда, подтверждающих положительный эффект у больных с запорами. Положительной характеристикой препарата является отсутствие влияния на сердечную реполяризацию. 8% пациентов было исключено из исследований в связи с возникновением побочных эффектов (по сравнению с 2%, получавшими плацебо).

Изучается препарат А3309 – частичный блокатор транспортера желчных кислот, который повышает доставку желчных кислот в кишечник, снижает количество холестерина ЛОНП в плазме крови. На сегодняшний день завершена II фаза клинических испытаний.

Ряд докладов был посвящен новому лекарственному линаклотиду, являющемуся агонистом гуанилатциклазы С. О результатах доклинического изучения линаклотида доложил **M.M. Kessler (США)**. О проведенных клинических исследованиях данного лекарственного средства доложили **A. Lembo (США)**, **E. Ougley (Ирландия)**. Проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования у пациентов с запорами. В одном из исследований (III фаза) эффективности и безопасности линаклотида назначался пациентам с СРК с запорами в дозе 266 мг один раз в день, длительность исследования составляла 26 недель. В исследовании было включено 804 пациента. Прием линаклотида достоверно улучшал состояние пациентов с СРК с запорами (уменьшал абдоминальные и кишечные симптомы). Наиболее частым побочным эффектом была диарея. Во втором исследовании участвовали 800 пациентов с СРК с запорами. У пациентов с СРК с запорами применение линаклотида достоверно уменьшало все симптомы СРК, такие как абдоминальная боль и/или

дискомфорт, кишечные симптомы (частота стула, его консистенция, вздутие, тяжесть натуживания).

О возможностях применения немедикаментозных методов лечения пациентов с хроническими запорами с точки зрения доказательной медицины проинформировала **A.M. Leroi (Франция)**. Наибольшим уровнем доказательств обладает увеличение в рационе пищевых волокон. Абдоминальный массаж в дополнение к приему лаксативов может использоваться у пациентов с хроническим функциональным запором. Отсутствуют доказательства того, что физические упражнения и трансанальная ирригация могут улучшать состояние пациентов с запорами. На сегодня нет доказательств того, что гипнотерапия может быть полезной в лечении пациентов с СРК с запорами с точки зрения доказательной медицины.

### Функциональные расстройства

На гастроэнтерологической неделе также рассматривались вопросы функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). О необходимости своевременной постановки диагноза и сложности диагностики СРК рассказал **F. Mearin (Испания)**. Он подчеркнул, что существует несколько весомых причин для постановки диагноза СРК, а именно снижение неопределенности, усугубляющей состояние пациента, возможность избежать побочных эффектов от инвазивных процедур, хирургических вмешательств, сохранение материальных ресурсов и использование соответствующих адекватных методов лечения. Об обязательном установлении доверительных отношений между врачом и пациентом, страдающим ФГИР, речь шла в докладах **P. Hungin (Великобритания)** и **G. Barbara (Италия)**. Большинство пациентов с функциональными заболеваниями ожидают от врача исчерпывающей информации о своем заболевании. Детальное информирование пациентов с ФГИР об основных патофизиологических механизмах заболевания помогает лучше справиться с этими состояниями. Идентифицированы новые механизмы развития ФГИР, включающие нарушения обработки информации ЦНС, инфекционные пусковые механизмы, генетические факторы и роль иммунной и барьерной функций слизистых оболочек. ФГИР не приводят к серьезным последствиям, однако часто ассоциированы со снижением качества жизни, большими личными и социальными затратами. В недавно проведенном международном опросе пациентам с СРК был задан вопрос, чем они могут пожертвовать ради освобождения от симптомов своего заболевания. Большинство ответило, что отдали бы 25% оставшихся им лет жизни за улучшение своего состояния.

О перспективах фармакологического лечения пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и СРК сообщил **J. Tack (Бельгия)**. На сегодняшний день для лечения ФД используются кислотосупрессивные препараты, прокинетики, эрадикационная терапия Нр, трициклические антидепрессанты и психотерапия. Прокинетики считаются главной группой препаратов, однако этот класс лекарственных средств является высокогетерогенным, разные препараты этой группы действуют на различные типы рецепторов и отличаются по эффекту на моторику. Данные систематических обзоров свидетельствуют о превышении эффекта плацебо у прокинетики (особенно метоклопрамид, домперидон и цизаприд), однако большинство исследований были низкого качества, а цизаприд был запрещен к медицинскому применению в связи с возникновением побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время исследуются новые группы препаратов для лечения пациентов с ФД – 5-HT4-агонисты, агонисты рецепторов мотилина и грелина. Новые подходы к лечению включают исследование препаратов, расслабляющих дно желудка (5-HT1A-агонистов, Z-338, агонистов гуанилатциклазы С).

Фармакологическая стратегия для лечения пациентов с СРК направлена на