



Новости Недели болезней пищеварительной системы

(Digestive Disease Week 2012, 19-21 мая, г. Сан-Диего, США)

Наличие синдрома раздраженного кишечника в 4 раза повышает риск развития ГЭРБ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — наиболее распространенные гастроэнтерологические расстройства. Считается, что эти две нозологии в определенной степени пересекаются в плане патофизиологии. На конгрессе DDW-2012 доктор Ребекка Л. Ловелл (Гастроэнтерологический институт г. Лидса, Великобритания) представила результаты систематического обзора и метаанализа, посвященного изучению взаимосвязи данных заболеваний.

Из 390 публикаций авторы отобрали 80 популяционных исследований, в которых сообщалась распространенность СРК, диагностированного по общепринятым критериям. В 13 из этих исследований (49 939 пациентов) дополнительно указывалась частота ГЭРБ.

Общая распространенность СРК в 13 клинических испытаниях составила 11,6%, при этом вероятность наличия ГЭРБ у больных СРК была в 4 раза выше, чем у пациентов без СРК.

Интересным результатом стало то, что вероятность диагноза ГЭРБ у пациента с СРК зависела от критериев, которые использовались для установления диагноза СРК. Так, наиболее высокий относительный риск (ОР) наличия ГЭРБ — 9,59 — наблюдался у больных СРК, диагностированных с помощью опросника, а наиболее низкий показатель ОР (3,44) отмечался в случае, если СРК диагностировался по Римским критериям III; однако при использовании любых критериев ассоциация между СРК и ГЭРБ была статистически значимой.

У пациентов в возрасте 40-49 лет диабет 2 типа значительно увеличивает риск развития колоректальных неоплазий

Из результатов предыдущих исследований известно, что сахарный диабет (СД) повышает риск развития полипов и рака толстой кишки, однако эта взаимосвязь описывалась только у лиц в возрасте 50 лет и старше. Исследование, представленное на DDW-2012 доктором Хонга Т. Ву (Вашингтонский университет, США), впервые показало, что данная ассоциация имеет место и у более молодых людей.

В ретроспективное когортное исследование включили 3749 пациентов в возрасте от 40 до 49 лет, подвергшихся колоноскопии в период с 2005 по 2011 год по таким показаниям, как ректальное кровотечение и боль в животе. Из обследованных у 125 участников на момент эндоскопии был диагностирован СД 2 типа; этих пациентов сравнивали с участниками сопоставимого возраста и пола, но без СД.

Частота обнаружения аденомы составила 14,4% у обследованных без СД в возрасте 40-49 лет, 30,4% у больных СД 40-49 лет и 32,0% у пациентов без СД 50-59 лет.

Повышенный риск выявления аденомы у больных СД оставался статистически значимым после поправки на пол, возраст, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, употребление алкоголя, курение и ожирение.

Учитывая растущую распространенность СД 2 типа, результаты исследования имеют большую социальную значимость, отметил доктор Х.Т. Ву. Текущие руководства по скринингу колоректального рака

(КРР), которые рекомендуют начинать скрининг с возраста 50 лет (при отсутствии генетической предрасположенности) независимо от наличия СД, вероятно, нуждаются в пересмотре.

Заболеваемость диареей, вызванной C. difficile, у детей за последние годы увеличилась в 12 раз

Clostridium difficile — грамположительная анаэробная эндоспорообразующая палочковидная бактерия, способная вызывать тяжелую диарею и другие виды поражения кишечника в условиях подавления нормальной кишечной микрофлоры антибиотиками. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США *C. difficile* ежегодно становится причиной 337 тыс. дней госпитализации и 14 тыс. смертельных исходов.

Типичными симптомами легкой инфекции являются водянистая диарея ≥ 2 раз в сутки на протяжении ≥ 2 дней в сочетании с легкими абдоминальными спазмами и болезненностью живота. В тяжелых случаях развивается псевдомембранозный колит с лихорадкой, появлением крови и гноя в стуле, тошнотой, потерей аппетита и значительным снижением массы тела.

В ходе исследования авторы проанализировали медицинские карты жителей провинции Олмстед Каунти (штат Миннесота, США) с целью идентифицировать детей и подростков в возрасте до 18 лет, которым в период 1992–2009 гг. был установлен диагноз инфекции *C. difficile*. Всего было обнаружено 92 ребенка, средний возраст — 2 года. Около половины детей были в возрасте до года.

В исследовании также было установлено следующее:

- количество случаев инфекции у детей в период 2004–2009 гг. увеличилось более чем в 12 раз по сравнению с таковым в период 1991–1997 гг. (32,6 vs 2,6 случая на 100 тыс. соответственно);
- 75% случаев инфекции произошли во внебольничных условиях;
- в 9% случаев инфекция была тяжелой, в 1% случаев — фатальной;
- у 20% детей произошел рецидив инфекции;
- 76% случаев инфекции развились у детей, которые недавно принимали антибиотики;
- 20% детей заболели на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Чтобы избежать развития инфекции *C. difficile*, авторы рекомендуют родителям не требовать от врача назначить антибиотики ребенку, если такое лечение ему не показано. По данным Американского общества эпидемиологии здравоохранения, 50% всех назначений антибактериальных препаратов являются необоснованными.

Другими мерами профилактики являются мытье рук с мылом, обработка предположительно контаминированных поверхностей (например, кухонных столешниц) хлорсодержащими растворами и избегание контактов с носителями *C. difficile*.

В исследовании также было установлено, что большинство детей, принимавших ИПП, на самом деле в их приеме не нуждались. В феврале 2012 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) опубликовало предупреждение о том, что лечение ИПП может ассоциироваться с повышением риска развития диареи, вызванной *C. difficile*. FDA рекомендует пациентам, получающим ИПП, в случае развития

стойкой диареи немедленно обращаться за помощью к лечащему врачу.

Диетические добавки, применяющиеся для бодибилдинга и снижения веса, возглавили рейтинг гепатотоксичных веществ

В США диетические добавки, в том числе фитопрепараты, средства для бодибилдинга, мультивитамины, компоненты «здорового питания» и другие подобные продукты, продаются в аптеках или онлайн-магазинах без рецепта. По крайней мере один такой продукт постоянно принимают предположительно 40% американцев, при этом токсичность указанных средств ранее не изучалась.

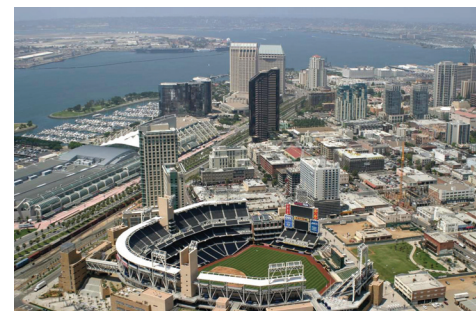
Чтобы восполнить этот пробел, американские ученые под руководством профессора Виктора Дж. Наварро проанализировали информацию, содержащуюся в национальной базе данных лекарственных-индуцированных поражений печени (DILIN). В анализ включили все случаи гепатотоксичности, связанной с диетическими добавками, зарегистрированные в период 2003–2011 гг. Случаи детально изучали по таким характеристикам, как клинические проявления, тяжесть и наличие причинно-следственной связи. Поражение печени определяли по строгим критериям, включающим повышение уровней печеночных ферментов.

Авторы выявили 1048 случаев гепатотоксичности, из которых 18,4% были расценены как потенциально обусловленные использованием диетических добавок.

Более подробному анализу были подвергнуты 93 случая поражения печени у бодибилдеров, так как в этих ситуациях причинно-следственная связь с приемом добавок практически не вызвала сомнений. Оказалось, что в данной когорте 31% случаев были обусловлены исключительно приемом добавок, рекламируемых как средства для наращивания мышечной массы, и 18% случаев — исключительно приемом продуктов для снижения веса. С меньшей частотой (<10%) причиной гепатотоксичности становились диетические добавки с такими заявленными эффектами, как поддержка иммунитета, лечение кашля и простуды, коррекция психических нарушений. В редких случаях поражение печени вызывали мультивитамины, фитопрепараты традиционной китайской медицины, добавки с противовоспалительными и обезболивающими компонентами, энерготонические средства, препараты для улучшения сексуальной функции, а также добавки для улучшения пищеварения и функции суставов.

По данным исследователей, выраженный гепатотоксический эффект диетических добавок для увеличения мышечной массы обусловлен содержащимися в них анаболическими стероидами. Характерными особенностями поражения печени у бодибилдеров, принимавших эти средства, являются длительный период от начала приема до развития симптомов и очень высокая гипербилирубинемия с зудом, анорексией и снижением веса. Средний возраст пациентов (все — мужчины) составил 35 лет, средний индекс массы тела — 28,6 кг/м².

Среди больных с гепатотоксичностью, вызванной добавками для снижения веса, было больше женщин (65%), средний возраст — 37 лет. В этой когорте обращало на себя внимание преобладание гепатоцеллюлярного поражения печени над холестатическим и смешанным, что указывает на более высокий уровень воспаления.



Употребление добавок для бодибилдинга привело к госпитализации в 52% случаев, недостаточности печени или других органов — в 7% случаев (пересадка печени не требовалась). Среди пациентов с гепатотоксичностью вследствие приема добавок для снижения веса 47% были госпитализированы, у 12% развилась органная недостаточность, 12% была проведена трансплантация.

Как отметил профессор В.Дж. Наварро, точное количество американцев, принимающих в настоящее время диетические добавки, не установлено, однако известно, что в год на эти продукты в США тратится около 19 млрд долларов.

Главным препятствием для повышения безопасности диетических добавок является отсутствие строгого регуляторного контроля FDA, что делает возможным значительные колебания состава в разных партиях добавок и иногда присутствие в них ингредиентов, представляющих собой действующие вещества рецептурных лекарственных средств.

Пациенты с циррозом печени могут безопасно принимать статины

Небольшое исследование, представленное на DDW-2012, показало, что у больных циррозом печени статинотерапия не только является безопасной, но и может оказывать благоприятные клинические эффекты.

Как известно, у пациентов с циррозом снижен печеночный клиренс, что потенциально повышает риск побочных эффектов препаратов, метаболизирующихся в печени. Такими препаратами, в частности, являются статины, однако они снижают портальное давление, что может оказывать гепатопротекторный эффект.

В исследовании приняли участие 82 пациента с циррозом, верифицированным с помощью биопсии, которые получали статины для коррекции дислипидемии на протяжении не менее 3 последних месяцев. Этих больных сравнили со 162 пациентами с данной патологией, не принимавшими статины, но сопоставимыми по полу, возрасту и классу цирроза по Чайлду-Пью.

В каждой группе 70,4% участников имели цирроз класса А, 29,6% — класса В/С. Средняя длительности статинотерапии составила 25 мес, наблюдение продолжалось в среднем 30 мес в основной группе и 25 мес в контрольной.

Первичными исходами были декомпенсация заболевания (определенная как развитие асцита, желтухи, печеночной энцефалопатии и/или кровотечения из варикозно расширенных вен) и время до декомпенсации.

Многомерный статистический анализ показал, что терапия статинами ассоциировалась со снижением риска декомпенсации на 56%, при этом количество событий, характеризующих декомпенсацию, было ниже в группе статинотерапии по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (39,5 vs 55,6%; $p=0,01$). По последнему показателю наибольшие различия отмечались среди пациентов, у которых развилась желтуха (7,4 vs 20,9%; $p=0,001$) или асцит (20,9 vs 37,0%; $p=0,009$).

До развития декомпенсации в основной группе проходило значительно больше времени, чем в контрольной. В последней декомпенсация наступила у половины больных через 2,3 года, тогда как в группе статинотерапии медиана времени до развития декомпенсации не была достигнута.

Однако наиболее значимым результатом стало значительное снижение общей смертности у пациентов, получавших статины (37,0 vs 50,6%; $p=0,043$). Многомерный анализ показал, что использование статинов ассоциировалось со снижением риска смерти на 51%. Примечательно, что среди пациентов с циррозом класса А средняя продолжительность жизни в группе статинотерапии была более чем в 2 раза выше (14,4 vs 7,0 лет; $p=0,005$).

Трансплантация печени потребовалась у 29 больных контрольной группы и только у 2 пациентов, принимавших статины.

Недостатками исследования, которые следует учитывать при интерпретации его результатов, являются ретроспективный характер, отсутствие контроля приверженности пациентов к приему статинов и невключение в статистический анализ ряда других факторов, способных влиять на прогноз, в частности ожирения, приема аспирина и прочих нестероидных противовоспалительных препаратов, а также текущего статуса потребления алкоголя.

Скрининг значительно снижает заболеваемость и смертность от колоректального рака

На специальном пленарном заседании в рамках DDW-2012 были представлены результаты масштабного исследования PLSCO, проведенного в США, показавшие, что скрининг KPP, проводимый с помощью гибкой сигмодоскопии (ГСС), предотвращает развитие KPP и снижает ассоциированную с ним смертность.

В предыдущих исследованиях с использованием ГСС, проводившихся в Великобритании и Италии, было продемонстрировано снижение заболеваемости и смертности от KPP дистальной локализации, однако значимый эффект в отношении опухолей проксимальной локализации отсутствовал. В США в ходе многоцентрового рандомизированного исследования PLSCO скрининг с помощью ГСС сравнивали со стандартным ведением. Большинство пациентов с патологическими результатами ГСС в последующем подвергались колоноскопии в динамике.

С 1993 по 2001 год пациентов в возрасте от 55 до 74 лет рандомизировали для ГСС-скрининга с повторным обследованием через 3–5 лет ($n=77\,445$; основная группа) или стандартного ведения ($n=77\,455$; контроль). Участников наблюдали в среднем 11,2 года.

Заболеваемость KPP составила 11,9 на 10 тыс. пациентов в год в основной группе и 15,2 на 10 тыс. пациентов в год в контрольной, что соответствует снижению относительного риска на 21% ($p<0,0001$).

Смертность от KPP в основной и контрольной группе составила соответственно 2,9 vs 3,9 на 10 тыс. пациентов год (252 vs 341 летальный исход) при снижении относительного риска на 26% ($p<0,001$).

Таким образом, скрининг с помощью ГСС обеспечил статистически и клинически значимое снижение заболеваемости и смертности от KPP в целом, тем не менее эффект от проведения скрининга зависел от локализации новообразования. Так, у пациентов с дистальным KPP смертность снижалась на 50% ($p<0,01$), однако у больных с проксимальными опухолями различие в значениях данного показателя было недостоверным ($p=0,81$).

Однозначного объяснения такого результата авторы дать не смогли, но предположили, что он может быть обусловлен стадией рака на момент установления диагноза. Примерно 80% больных KPP IV стадии обеих групп умерли вследствие этого заболевания. Скрининг с помощью ГСС снижал заболеваемость и смертность от KPP дистальной локализации более чем на 60%, однако не влиял на указанные показатели при проксимальной локализации рака IV стадии.

По мнению авторов, аденомы проксимального отдела толстой кишки имеют пока не установленные биологические особенности, обуславливающие ускоренное прогрессирование в аденокарциному.

Следует отметить, что исследование PLSCO было инициировано в начале 1990-х гг., когда еще не использовались современные методы визуализации толстой кишки. Кроме того, в те годы не уделялось достаточно внимания зубчатым полипам на широком основании. В настоящее время ГСС в США используется ограниченно; основным методом скрининга KPP является колоноскопия.

При скрининге рака пациенты предпочитают проходить колоноскопию, а не КТ-колонографию

В еще одном посвященном скринингу KPP исследовании, которое в отличие от рассмотренной выше работы проводилось в Канаде, было установлено, что пациенты демонстрировали большую удовлетворенность колоноскопией, чем компьютернотомографической (КТ) колонографией («виртуальной колоноскопией»), несмотря на то что КТ-колонография менее инвазивна, занимает меньше времени и не требует седации. Результаты исследования противоречат другим подобным работам, в которых пациенты отдавали предпочтение КТ-колонографии.

Проведение КТ-колонографии и колоноскопии оценивали у 90 пациентов в возрасте 50 лет и старше, имевших среднепептиальный риск развития KPP. При осуществлении КТ-колонографии седация и аналгезия не применялись; растяжение толстой кишки достигалось путем автоматического введения углекислого газа под низким давлением. В пределах 2 ч после завершения КТ-колонографии пациентам проводили колоноскопию с седацией мидазоламом и фентанилом или меперидином, при этом обследуемые находились в сознании. Участники заполняли 11-предметный опросник непосредственно по окончании КТ-колонографии и такой же опросник после колоноскопии. Наконец, 25% случайно отобранных пациентов получили этот же опросник по почте через 2–8 нед после исследования с целью оценки достоверности их первоначальных ответов.

Используемый опросник включал вопросы об уровнях тревоги и дискомфорта во время диагностических процедур, навыках и личных качествах медработника, проводящего исследование, общей удовлетворенности и предпочтительном выборе метода скрининга в будущем.

Треть пациентов признали колоноскопию более удовлетворительной, чем КТ-колонографию; обратное мнение имели 4% участников ($p<0,0001$). Колоноскопию в качестве метода скрининга в будущем предпочли 77% пациентов, в основном по причине того, что во время этого исследования они испытывали менее выраженные боль и дискомфорт. Из 23% пациентов, которые предпочли

КТ-колонографию, большинство приняли такое решение на основании того, что данный метод требует меньше времени на подготовку и восстановление.

Пациентам больше нравилась обстановка в кабинете для проведения колоноскопии (26 vs 14% отдавших предпочтение обстановке КТ-колонографического кабинета; $p=0,06$). Кроме того, 36% участников испытывали меньшую тревогу во время колоноскопии, чем при проведении КТ-колонографии; противоположное мнение имели всего 7% обследованных ($p<0,0001$). Несмотря на то что большинство участников исследования признали, что боль и дискомфорт адекватно контролировались на протяжении обеих процедур, 69% отметили, что эти симптомы были менее выраженными во время колоноскопии по сравнению с таковыми при КТ-колонографии (обратное отметили 4%; $p<0,0001$).

По мнению исследователей, лучшее восприятие колоноскопии в значительной степени обусловлено применением седации. Большинство пациентов во время КТ-колонографии жаловались на некоторый дискомфорт, в основном вследствие растяжения кишечника.

Исследователи отметили, что КТ-колонография пока не получила широкого признания, несмотря на первоначальный оптимизм по поводу ее внедрения в практику. Точность этого метода в обнаружении аденоматозных полипов является недостаточно высокой, кроме того, существуют небеспочвенные опасения относительно радиационного воздействия. В Канаде КТ-колонография применяется в основном у пациентов, которые по разным причинам не могут перенести колоноскопию.

Индометацин, назначаемый ректально, предотвращает пост-ЭРХПГ-панкреатит

Наиболее частым осложнением эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) является панкреатит. В предыдущих исследованиях были получены предварительные указания на то, что нестероидные противовоспалительные препараты, назначаемые ректально, значительно снижают риск развития пост-ЭРХПГ-панкреатита (ПЭП). Эти наблюдения стали основанием для проведения многоцентрового рандомизированного плацебо контролируемого двойного слепого клинического исследования, результаты которого были представлены на DDW-2012.

Критерием для участия было наличие факторов повышенного риска развития ПЭП, таких как клиническое подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, ПЭП в анамнезе, трудности при канюлировании и необходимость в сфинктеротомии. Пациентов рандомизировали для получения 2 суппозитория по 50 мг индометацина или 2 идентичных по виду суппозитория плацебо непосредственно после ЭРХПГ с последующим наблюдением на протяжении 30 дней.

Средний возраст пациентов составил 45 лет; женщин было 75%. У 82% участников подозревалась дисфункция сфинктера Одди; у 57% потребовалась сфинктеротомия; у 82% пациентов был установлен панкреатический стент.

После рандомизации 602 пациентов из запланированных 948 исследование было прекращено досрочно комитетом по безопасности и мониторингу данных на основании очевидного благоприятного эффекта индометацина.

ПЭП развился у 52 (16,9%) больных группы плацебо и у 27 (9,2%) пациентов группы индометацина, что соответствует снижению относительного риска на 46% ($p=0,005$) и абсолютного риска на 7,7%. Средней тяжести и тяжелый ПЭП наблюдался у 27 (8,8%) больных группы плацебо и у 13 (4,4%) пациентов, получавших индометацин ($p=0,034$).

Протекторный эффект индометацина не зависел от количества факторов риска

и необходимости установки панкреатического стента.

Частота побочных эффектов, которые могли быть вызваны применением индометацина, в группе активной терапии и в группе плацебо статистически не различалась (гастроинтестинальное кровотечение — 4 vs 7%, почечная недостаточность — 0 vs 2% соответственно).

На презентации результатов исследования, которую включили в сессию The Best of DDW («Лучшее на DDW»), один из ведущих американских эндоскопистов, профессор Стивен А. Эдмундович (Вашингтонский университет) отметил, что данная работа — крупнейшее и лучше всего спланированное рандомизированное контролируемое клиническое испытание, посвященное проблеме ПЭП.

Новые препараты демонстрируют высокую эффективность в лечении язвенного колита

На конгрессе DDW-2012 были представлены обнадеживающие результаты двух исследований, в которых была установлена эффективность голимумаба и ведолизумаба — препаратов, блокирующих действие фактора некроза опухоли альфа (TNF α), — у пациентов с язвенным колитом.

Голимумаб изучался в исследовании III фазы в виде подкожных инъекций для самостоятельного введения. Применение голимумаба в такой лекарственной форме значительно удобнее для пациентов, чем терапия инфликсимабом, который вводится внутривенно.

Пациенты получали голимумаб в двух различных дозах или плацебо. Через 6 нед клинический ответ был достигнут у 55 и 52% пациентов групп голимумаба (при использовании более высокой и более низкой дозы соответственно) и у 29,7% больных группы плацебо. Клинический ответ определялся как снижение активности заболевания не менее чем на 30% и на 3 балла по 12-балльной шкале Мейо и значительное уменьшение ректального кровотечения. Примечательно, что частота побочных эффектов между группами активной терапии и группой плацебо не различалась. Отдаленные результаты исследования (после 12 мес терапии) ожидаются во второй половине этого года.

В исследовании III фазы GEMINI I с ведолизумабом приняли участие 374 больных язвенным колитом с оценкой по шкале Мейо ≥ 6 баллов, несмотря на лечение кортикостероидами, пуриновыми антиметаболитами и/или антагонистами TNF α . Средний возраст пациентов составил 40,5 лет, средняя длительность заболевания — 6,5 лет.

Пациентов рандомизировали для получения ведолизумаба внутривенно 300 мг в 1-й и 15-й день или плацебо. Через 6 нед больных, ответивших на индукционную терапию ведолизумабом, включали в поддерживающую фазу исследования, в ходе которой они получали препарат каждые 4 или 8 нед. Окончательное обследование проводили через 52 нед лечения.

Первичная конечная точка (такая же, как и в исследовании с голимумабом), а также все вторичные конечные точки были значительно лучше у пациентов, получавших ведолизумаб. Показатели ответа на лечение и достижения ремиссии практически удваивались независимо от эффективности предшествующей терапии антагонистами TNF α . Частота побочных эффектов, в том числе тяжелых, между группами ведолизумаба и плацебо не различалась.

Благодаря уникальному механизму действия (селективному блокированию $\alpha\beta_7$ -интегрина в кишечнике) ведолизумаб в отличие от других анти-TNF α препаратов не имеет такого тяжелого побочного эффекта, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Официальный сайт конгресса:
<http://www.ddw.org/>

Подготовил **Алексей Терещенко**

