

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний

По материалам Digestive Diseases Week 2012, 19-22 мая, Сан-Диего, США

19-22 мая 2012 года в г. Сан-Диего (США) состоялась очередная ежегодная гастроэнтерологическая неделя Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) – Digestive Diseases Week-2012, собравшая около 17 тыс. гастроэнтерологов, эндоскопистов, абдоминальных хирургов и других специалистов из США и большинства стран мира. Ниже приведен краткий обзор наиболее весомых достижений в гастроэнтерологии в 2011 году, которые были представлены и обсуждены в рамках этого наиболее авторитетного в мире гастроэнтерологического форума.

Дисмоторные нарушения пищевода

Лечение ахалазии является дифференцированным и зависит от преобладания тех или иных расстройств, лежащих в ее основе (гипотензия или гипертония нижнего пищевода сфинктера – НПС, диффузный спазм пищевода, неспецифическая или неэффективная моторика пищевода). Диагностика этих дисмоторных расстройств возможна только при проведении манометрии высокого разрешения с помощью специальных катетеров с датчиками, расположенными по всей их длине (компания Sandhil, США). На основании манометрии высокого разрешения предложен атлас диагностики дисмоторных нарушений пищевода, в котором описаны характерные дифференциально-диагностические критерии слабой перистальтики пищевода, пищевода «шелкунчика», ахалазии, диффузного пищевода, спазма, диафрагмальной грыжи, склеродермии с поражением пищевода.

Согласно новой Чикагской классификации ахалазии (2011) выделяют 3 типа ахалазии в зависимости от преобладания тех или иных дисмоторных нарушений пищевода. Поэтому в их лечении могут применяться лекарственные средства различных групп – нитраты (изосорбида динитрат), антагонисты кальция (нифедипин и дилтиазем), спазмолитики, эндоскопическое введение 80-100 ЕД ботулотоксина (вводится в область НПС, а также по всей длине пищевода), однако все эти препараты используются только в качестве второй линии терапии. Первой линией лечения ахалазии по-прежнему остается пневматическая дилатация и эндоскопическая или хирургическая миотомия.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта

Основным методом диагностики неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в настоящее время является пищеводный рН-импеданс-мониторинг, большое значение в дифференциальной диагностике придается также манометрии высокого разрешения. Основой лечения остаются ингибиторы протонной помпы (ИПП), хотя уже начинает формироваться скептическое отношение к ним, поскольку даже при применении в двойных дозах эти препараты приводят к полному купированию изжоги в течение 2 недель только в 50% случаев, в течение месяца – только в 70% случаев. У 10-23% больных с эрозивным эзофагитом на протяжении 8 недель приема стандартных доз ИПП заживление эрозий не происходит, а у 5-60% пациентов не удается полностью устранить симптомы.

Причин отсутствия эффекта от ИПП много. Среди них выделяют причины, связанные с пациентом (плохая приверженность к назначенному режиму лечения, неправильное время приема препарата по отношению к приему пищи, особенности генотипа CYP2C19); связанные с характером заболевания (неправильный диагноз, в частности функциональная изжога или нарушения моторики пищевода, наличие ночного кислотного прорыва, персистирующий или ИПП-индуцированный патологический дуоденогастроэзофагеальный/постпрандиальный неахалазный

рефлюкс, ларингофарингеальный рефлюкс); связанные с фармакологическими факторами (необъяснимый дозозависимый феномен, ускоренный метаболизм ИПП у быстрых и сверхбыстрых метаболитов, совместный прием с другими препаратами, необъяснимая индивидуальная резистентность к какому-либо ИПП). Сегодня общепринятым является мнение о том, что при недостаточном терапевтическом эффекте стандартных доз ИПП при кислотозависимых заболеваниях необходимо применять их повышенные (двойные, тройные, четвертные) дозы. Поэтому в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке все чаще появляются ИПП, содержащие в одной капсуле двойные дозы препарата.

В Украине к таким препаратам, в частности, относится недавно появившийся на рынке Омез® 40 мг (Dr. Reddy's Laboratories), основными и доказанными показаниями к применению которого являются доброкачественные язвы желудка, эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (применяются не только двойные, но и учетверенные дозы), патологические гиперсекреторные состояния (применяются двойные или тройные дозы ИПП), пробная эмпирическая терапия в течение 2 недель как диагностический тест при ретростернальной боли, предположительно обусловленной рефлюксом, тяжелые рефлюкс-эзофагиты (С, D), ГЭРБ, которая изначально не отвечает на стандартные дозы ИПП, предупреждение рецидивов язвенных кровотечений после эндоскопического гемостаза (применяются учетверенные дозы пероральных ИПП), ларингофарингеальный рефлюкс.

Особое значение в настоящее время придается неахалазному (слабокислому или щелочному) рефлюксу, который клинически чаще всего проявляется регургитацией и хроническим кашлем. На его долю приходится около 35-40% случаев резистентности к ИПП. По сути, ИПП оказывают лишь симптоматический эффект, изменяя рН и объем рефлюксата, но не воздействуя на патогенетические механизмы, лежащие в основе ГЭРБ (повышение частоты спонтанных релаксаций НПС, несостоятельность частота рецидивов ГЭРБ очень высока. Основной диагностики неахалазных рефлюксов является комбинированный рН-импеданс-мониторинг. При наличии неахалазных рефлюксов ИПП неэффективны, применяются такие препараты, как баклофен, арбаклофен, бетанехол (25 мг 4 раза в сутки), лезогаберан, тразодон, выполняются эндоскопические вмешательства, фундопликация. Предложен новый оригинальный метод лечения – лапароскопическая установка магнитного кольца (система LINX) в области НПС при его несостоятельности, которая уже одобрена FDA для лечения ГЭРБ (22.03.2012). Эта система состоит из кольца с титановыми шариками, имеющими намагниченное ядро. В межпищеварительном периоде она поддерживает тонус НПС, препятствуя рефлюксу, при приеме пищи и жидкости свободно их пропускает.

Для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ, связанных с ларингофарингеальным рефлюксом, в настоящее

время разработан более точный и комфортный для пациента метод диагностики ларингофарингеального рефлюкса путем определения назо- и орофарингеального рН с помощью специальной системы измерения, позволяющей фиксировать колебания рН в полости рта и носоглотки каждые полсекунды в течение 48 ч.

В отношении пищевода Барретта отмечено, что его своевременной диагностике способствует применение современных эндоскопических методик, таких как хромокопия, эндоскопия с увеличением, узкополосная контрастная эндоскопия, аутофлюоресцентная эндоскопия, конфокальная эндомикроскопия, оптическая когерентная томография, угловая разрешающая низкокогерентная интерферометрия, мультиспектральное сканирование, молекулярная визуализация. В качестве биомаркеров пищевода Барретта в настоящее время продолжает изучаться информативность гиперэкспрессии циклина D1, потеря гетерозиготности 9p21, гиперметилляция CDKN2, мутация p53, анеуплоидия/тетраплоидия. В настоящее время переоценен риск возникновения рака при пищевом Барретта без дисплазии – он стал существенно ниже. Если в 1990-х годах риск рака при отсутствии дисплазии оценивался как 1% в год, в 2000-х годах – 0,5% в год, то в 2012 году – 0,25% в год (то есть 1 на 400 пациентов в год). При наличии дисплазии высокой степени ожидаемая частота рака оценивается как 6% в год. В случае дисплазии высокой степени АГА рекомендует активно использовать эрадикационную терапию дисплазии с помощью радиочастотной абляции (система HALO), фотодинамической терапии или эндоскопической резекции слизистой. В отдельных случаях при наличии дополнительных факторов риска метод радиочастотной абляции применяют также при дисплазии низкой степени. Такая терапия не показана для всей популяции больных с пищеводом Барретта при отсутствии дисплазии. Для химиопрофилактики рака АГА не рекомендует применение ацетилсалициловой кислоты или ИПП в дозах, превышающих стандартные, или антирефлюксную хирургию.

Функциональные нарушения пищевода

Функциональные нарушения пищевода очень часто маскируют ГЭРБ, проявляются в виде гиперсенситивного пищевода и функциональной изжоги. Диагноз ставится на основании наличия кислотозависимых симптомов, исключения наличия неэрозивной ГЭРБ и отсутствия ассоциации рефлюкса с симптоматикой (по данным рН-мониторинга). В таких случаях ИПП неэффективны, основное значение имеют препараты, модулирующие висцеральную гиперчувствительность – трициклические антидепрессанты (низкие дозы имипрамина, амитриптилина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС (циталопрам показал эффективность в лечении функциональной изжоги в рандомизированных клинических исследованиях – РКИ), венлафаксин (данные противоречивы), прегабалин и габапентин.



С.М. Ткач

Функциональная диспепсия

Традиционно функциональная диспепсия (ФД) рассматривается как сенсомоторное расстройство желудка, включающее висцеральную гиперчувствительность (например, желудочную гиперчувствительность на раздувание баллона) и дисмоторные нарушения (замедление скорости опорожнения желудка и нарушение расслабления его фундального отдела). Наряду с этим в настоящее время рассматриваются новые механизмы этиопатогенеза при ФД, в частности генетическая предрасположенность (подтверждена связь ФД с полиморфизмом гена GNβ3), а также патология двенадцатиперстной кишки (дуоденальная гиперчувствительность в ответ на растяжение или поступление кислоты, дуоденальная эозинофилия, увеличение количества циркулирующих Т-клеток). Доказанной эффективностью при ФД, обладающей эффективностью placebo, обладают такие методы терапии первой линии, как эрадикация *H. pylori*, кислотосупрессивная терапия с помощью ИПП (при преобладании эпигастрального болевого синдрома) и применение прокинетики (при преобладании постпрандиального дистресс-синдрома). При смешанном варианте рекомендуется сразу назначать комбинированные препараты, сочетающие в себе ИПП и прокинетику. В Украине в качестве такого лекарственного средства прекрасно зарекомендовал себя Омез®Д, содержащий 10 мг омепразола и 10 мг домперидона. Сегодня на рынке появилась пролонгированная форма этого препарата в виде кишечнорастворимых таблеток, содержащих 20 мг омепразола и 30 мг домперидона (Омез®ДСР). Применение препарата Омез®ДСР 1 раз в сутки позволяет существенно улучшить приверженность больных к лечению и повысить его эффективность. В качестве терапии второй/третьей линии доказана эффективность антидепрессантов (миртазапин, трициклические антидепрессанты) и различных видов психотерапии. Эффективность СИОЗС и венлафаксина при ФД в настоящее время в РКИ не доказана, хотя на практике они применяются. На сегодняшний день проведено 7 РКИ по изучению эффективности при ФД различных растительных препаратов, которые продемонстрировали многообещающие результаты.

Инфекция *Helicobacter pylori*

В 2010 году исполнилось 30 лет с момента открытия инфекции *Helicobacter pylori* – выдающегося события в гастроэнтерологии XX века. В рамках DDW-2012 состоялся очень интересный спонсорский симпозиум под названием «*Helicobacter pylori*: большие дебаты», на котором известные гастроэнтерологи США D. Peura, C.W. Howden и N. Stollman дискутировали о потенциальных рисках и пользе, связанных с инфицированием *Helicobacter pylori*, а также о целесообразности широкого проведения эрадикационной терапии. В частности, профессор D. Peura отметил, что *Helicobacter pylori*, несомненно, является основной причиной гастродуоденальных заболеваний, в частности повышает риск возникновения дуоденальных и желудочных язв соответственно в 18 и 3,5 раза, а также достоверно увеличивает риск развития

рака желудка, MALT-лимфом желудка и НПВП-гастропатий. Удачная эрадикация инфекции снижает риск возникновения дистального рака желудка, MALT-лимфом желудка и НПВП-гастропатий, в 4-5 раз уменьшает вероятность рецидивов дуоденальных язв и в 3-4 раза – рецидивов язв желудка, имеет явное преимущество при лечении неинфекционной и функциональной диспепсии. По мнению D. Peura, «хороший Helicobacter pylori – это только мертвый Helicobacter pylori». В противовес ему профессор С. W. Howden заявил, что, несмотря на существующие показания к эрадикации инфекции Helicobacter pylori, часть из которых представлены выше, персистенция инфекции в слизистой желудка сопровождается целым рядом преимуществ, которых нет у неинфицированных пациентов. В частности, Helicobacter pylori обладает протекторным действием в отношении ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, кишечных инфекций, вызывающих диарею, воспалительных заболеваний кишечника, снижает риск возникновения атопических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопические дерматиты, а также пищеводная эозинофилия. Кроме того, эрадикационное лечение часто сопровождается негативными побочными эффектами, которые могут приводить к существенным неблагоприятным последствиям. Поэтому при отсутствии строго рекомендованных показаний для эрадикации тотальную диагностику Helicobacter pylori и ее эрадикацию проводить не следует, особенно у асимптоматических пациентов. С. W. Howden также отметил, что «большинство людей в мире живут и умирают вместе с Helicobacter pylori, но не от нее», не все штаммы Helicobacter pylori одинаковы, и эрадикация, по-видимому, показана только при наличии патогенных штаммов (VacA, CagPAI, babA2).

Дискуссия развернулась также в отношении целесообразности применения тех или иных методов диагностики инфекции Helicobacter pylori. Профессор N. Stollman отметил, что, несмотря на великолепную диагностическую информативность таких неинвазивных тестов, как ¹³C-мочевинный дыхательный тест и фекальный антигенный тест, они не всегда доступны и в ряде случаев имеют определенные ограничения. Поэтому существует ряд ситуаций, в которых преимущества в диагностике имеет рутинное серологическое исследование. К таким ситуациям относятся желудочно-кишечные кровотечения, прием ИПП или антибиотиков перед тестированием, наличие атрофического пангастрита, необходимость идентификации специфических генов или вирулентных маркеров инфекции.

Синдром раздраженного кишечника

Общая популяция бактерий в кишке насчитывает около 100 трлн микроорганизмов, входящих в 500-1000 различных видов и составляющих около 60% всей фекальной биомассы. Кишечная микрофлора оказывает важное влияние на структуру, физиологию, биохимию, иммунологию, кровоснабжение, генную экспрессию, нейромоторную функцию кишки. Дисбиотические нарушения играют важную роль при различных заболеваниях, в частности псевдомембранозном колите, синдроме раздраженного кишечника (СРК), воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме избыточного бактериального роста, дивертикулярной болезни.

В настоящее время очень большое значение в этиопатогенезе СРК придается различным дисбиотическим нарушениям, таким как нарушения количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки, которые у больных СРК достоверно отличаются от общей популяции. В 7 РКИ установлено, что перенесенные инфекционные гастроэнтериты повышают риск развития СРК в 7,3 раза, а вирусные гастроэнтериты – в 11 раз. У больных СРК с диареей достоверно чаще, чем в общей популяции больных СРК и больных СРК без диареи, диагностируется сопутствующий синдром избыточного бактериального

роста (57,1 против 36,5 и 30,8% соответственно).

Установлено также, что на состав кишечной микрофлоры большое влияние оказывает характер питания (в 6 раз более сильное, чем генетика), особенно прием углеводов. Их анаэробное переваривание может способствовать тому, что некоторые бактерии начинают продуцировать токсические метаболиты. В экспериментальных исследованиях показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (бутират) способны влиять на энтерические нейроны и модулировать кишечную моторику, в частности усиливать кишечный транзит и холинергически опосредованные сокращения гладкой мускулатуры кишечника. В связи с

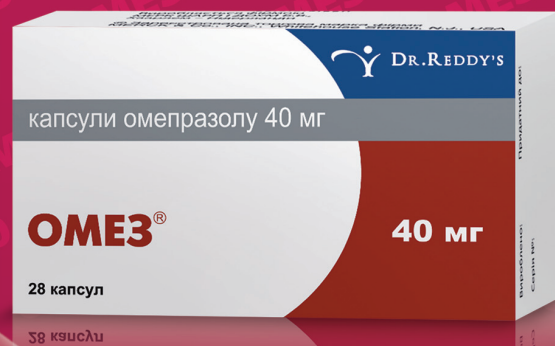
этим предполагается, что, возможно, бутират, ингибиторы деацетилазы или коррекция диеты будут использоваться для лечения дисмоторных нарушений при СРК. Среди уже применяемых лекарств, влияющих на кишечную микробиоту, наилучший доказанный эффект демонстрирует рифаксимин (общее улучшение состояния у 43% больных против 34% пациентов, получающих плацебо; уменьшение вздутия у 42 против 32%). Среди пробиотиков эффективность в ходе РКИ (всего по пробиотикам проведено 16 РКИ) продемонстрирована только для V. infantis 35624 (3-недельный эффект отмечается у 65% больных). Применение при СРК диеты FODMAPs (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и

полиолы) также позволяет достоверно снизить частоту таких симптомов, как вздутие, флатуленция и абдоминальная боль (эффективна у 86% больных по сравнению с 49% пациентов, находящихся на стандартной диете).

При лечении СРК с запорами высокую эффективность в настоящее время демонстрируют новые препараты-секретогены, такие как лубипростон и линаклотид. В лечении СРК с диареей у женщин наилучшую эффективность демонстрирует алосетрон. При преобладании болевого синдрома предпочтение отдают спазмолитикам.

Продолжение на стр. 28.

складні ПИТАННЯ у ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ?



РІШЕННЯ Є!

Р. с. UA/0235/02/03
тел.: (044) 207-51-98, 207-51-97; факс: (044) 207-51-96, e-mail: drreddys@drreddys.com

Україна, м. Київ-140, пр. М. Бажана, 10а, оф. 5а

Р. с. UA/11149/01/01

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

24 години дії

OMEZ® ДСР

DR. REDDY'S

домперідон 30 мг

омепразол 20 мг

OMEZ® ДСР

капсули з модифікованим звільненням тверді 30 капсул

OMEZ® ДСР

капсули з модифікованим звільненням тверді 30 капсул

інноваційна система доставки діючих речовин в клітини мішені

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний

По материалам Digestive Diseases Week 2012, 19-22 мая, Сан-Диего, США

Продолжение. Начало на стр. 26.

Упорная рецидивирующая диарея

В этиологии упорно рецидивирующей диареи неясного генеза особое внимание уделяется инфекции *S. difficile* и микроскопическим колитам. Среди причин последних основное значение имеет прием НПВП и других препаратов (ИПП, СИОЗС, тиклопидина, акарбозы, карбамазепина, лизиноприла, симвастатина), патологическая секреция и абсорбция жидкости и солей, мальабсорбция желчных кислот, патологический синтез/деградация коллагена, инфекции, аутоиммунные реакции, реакции на антигены кишечного содержимого. В качестве первой линии терапии в зависимости от тяжести течения применяются антидиарейные препараты, висмута субсалицилат или будесонид. При их недостаточной эффективности назначают аминосалицилаты, холестирамин или преднизолон, при отсутствии эффективности – азатиоприн, анти-TNF α -агенты или хирургическое лечение.

Новым методом лечения упорной рецидивирующей диареи является трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров (обычно родственников) при колоноскопии, постановке высокой клизмы или через назогастральный зонд. При этом накануне назначают слабительный препарат для очищения кишки, а при колоноскопии в купол слепой кишки вводят от 5 до 60 мл эмульгированного стула донора. На сегодняшний день в литературе описано всего 275 подобных случаев, эффективность лечения (излечение) составила 89% (это выше, чем любого другого метода терапии).

Скрининговые стратегии при некоторых видах гастроинтестинального рака

В настоящее время установлено, что имеются существенные различия в частоте некоторых видов рака (колоректальный рак – КРР, рак печени, рак желудка) в связи с этнической принадлежностью.

Наиболее важным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы является цирроз печени. Другие факторы – выраженный фиброз у пациентов с гепатитом С, афроамериканская этническая принадлежность и генотип вируса гепатита С (у афроамериканцев с HCV генотипом 1 вероятность развития рака печени повышается в 5,9 раза по сравнению с генотипами 2 и 3). Еще одним фактором риска являются генетические вариации IL-28B. СС-тип IL-28B ассоциируется с меньшим риском развития рака печени, чем ТТ-генотип IL-28B. Согласно последним рекомендациям следует проводить скрининг на гепатоцеллюлярный рак у всех пациентов с циррозом, носителей вируса гепатита С без цирроза, но с выраженным фиброзом печени.

Частота КРР также четко зависит от этнической принадлежности, в частности у афроамериканцев она выше. Поэтому скрининг на КРР у афроамериканцев рекомендуется проводить после 45 лет, в то время как у всех остальных жителей США – после 50 лет. В 2003 году в г. Нью-Йорке была запущена программа по скринингу КРР. Сначала предполагалось к 2008 году увеличить число пациентов, у которых проводится скрининг, с 47 до 60%. Однако власти города добились того, что в 2008 году скринингом на КРР было охвачено уже 60%, а в 2010 году – около 70%. В качестве превентивных и диагностических мер относительно КРР рассматриваются такие стратегии, как проведение тотальной колоноскопии (наиболее информативная), сигмоидоскопии, виртуальной колоноскопии, капсульной колоноскопии (новая капсула PillCam2 имеет более широкий угол обзора и большую разрешающую способность),

такие лабораторные тесты, как фекальный иммунохимический тест, определение ДНК в кале, молекулярный анализ Septin 9, пригодны в основном только для предположительной диагностики КРР.

Новые данные свидетельствуют о том, что скрининг на инфекцию *H. pylori* и ее лечение с целью снижения частоты рака желудка у американцев азиатского происхождения не требуется. Если в Китае 15-летнее наблюдение за пациентами, которым была проведена успешная эрадикация *H. pylori*, показало снижение частоты рака желудка на 39%, и эта инфекция была признана несомненным фактором риска его возникновения, то в США такая закономерность не прослеживается, и американцы азиатского происхождения, как и европеоидная популяция, находятся в зоне низкого риска в отношении рака желудка.

Вирусные гепатиты В и С

В мире вирусом гепатита В инфицировано около 350 млн человек, включая около 1 млн – в США. Хотя по сравнению с гепатитом С лечение гепатита В намного проще, безопаснее и обычно требует применения только таблетированных препаратов 1 или 2 раза в день, оно менее эффективно, редко приводит к полному излечению и обычно проводится длительно (в течение многих лет, в ряде случаев – на протяжении оставшейся жизни). Основной целью лечения является максимально возможное снижение вирусной нагрузки (желательно до уровня, не определяемого с помощью современных методик) для предупреждения развития цирроза, его декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы. В отличие от гепатита С большие с декомпенсированным циррозом вследствие гепатита В могут получать терапию противовирусными препаратами, и при этом может отмечаться переход цирроза в компенсированную стадию. Для лечения гепатита В одобрены такие препараты, как ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир. К сожалению, длительное лечение обычно приводит к развитию резистентности, поэтому крайне важным моментом является определение того, когда следует начинать терапию гепатита В. Это зависит от таких факторов, как уровень вирусной репликации, АЛТ, степень выраженности фиброза и декомпенсации цирроза. Например, пациенты с хроническим гепатитом В и наличием цирроза или распространенного фиброза, сочетающегося с репликацией вируса, являются наиболее реальными кандидатами для проведения противовирусной терапии.

Стандартной схемой лечения вирусного гепатита С в течение последних 10 лет была двойная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, эффективность которой зависела от генотипа вируса, этнической принадлежности, таких факторов хозяина, как полиморфизм IL-28B. В частности, частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) у лиц негритянской популяции достоверно ниже, чем у лиц европеоидной популяции. Генотип СС IL-28B ассоциируется с 2-3-кратным повышением частоты УВО по сравнению с генотипом СТ IL-28B или ТТ IL-28B. В среднем двойная терапия в течение 48 недель приводила к УВО у 45% больных с генотипом 1 HCV, 24 недель – у 75% больных с генотипом 2 и 3.

Дальнейшее понимание молекулярной вирусологии HCV привело к созданию противовирусных препаратов прямого действия (ПВПД), основными мишенями которых стали специфические энзимы репликации вируса – ингибиторы протеазы N53, комплексные ингибиторы репликации N55A и ингибиторы полимеразы N55B. В 2011 году два ингибитора протеазы N53 первого поколения – телпревир и

боцепревир были одобрены FDA для лечения больных с генотипом 1 HCV в составе тройной терапии с пегинтерфероном и рибавирином. Проведенные РКИ (ADVANCE, SPRINT-2) показали, что частота УВО при применении телпревира и боцепревира у лиц с генотипом 1 HCV повысилась до 70-80%. Выход на рынок ПВПД стал наиболее важным достижением в лечении вирусного гепатита С и одним из наиболее значимых событий в гепатологии в прошлом году. В настоящее время завершаются клинические испытания новых генераций ПВПД (около 30 наименований), многие из которых обладают пангенотипической активностью, позволяют повысить уровень УВО до 90% и выше даже без применения пегинтерферона, принимаются 1 раз в сутки и вызывают значительно меньшее число побочных эффектов. В течение 2-3 лет ожидается утверждение и выход на рынок таких новых препаратов, как дактасвир (ингибитор репликации N55A) и асунапревир (ингибитор протеазы N53). Это будет способствовать возникновению новой парадигмы в лечении вирусных гепатитов С, заключающейся в комбинированном применении ПВПД без использования интерферонов.

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) является ведущей причиной циррозов в США и вторым по частоте показанием для трансплантации печени в США и Европе. Наиболее тяжелой формой АБП остается алкогольный гепатит, который может быть острым и хроническим, а также присоединяться на фоне уже имеющегося цирроза. Но даже при наличии тяжелой алкогольного гепатита абстиненция, являющаяся наиболее важным моментом в лечении АБП, может приводить к обратному развитию декомпенсации функций печени, а при отсутствии цирроза – даже к гистологической нормализации. Основными препаратами для лечения острых алкогольных гепатитов являются кортикостероиды, пентоксифиллин, S-адметионин. Пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение, включают в лист ожидания для трансплантации печени, хотя в США она противопоказана больным алкогольным гепатитом до тех пор, пока не будет задокументирована 6-месячная абстиненция от алкоголя. В настоящее время для лечения тяжелых острых алкогольных гепатитов также начал с успехом применяться N-ацетилцистеин.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Большое значение в патогенезе ожирения и развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сегодня придается дисбиозу, то есть нарушенному балансу колоний микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте. У большинства людей в кишечнике содержится от 500 до 100 различных видов микроорганизмов (бактерий и вирусов). Микробиота человека определяется как сообщество микроорганизмов, генетических и функциональных элементов, взаимодействующих с факторами окружающей среды в кишечнике. Микробиота, ожирение и НАЖБП тесно взаимосвязаны, на них влияет характер диеты, возраст, генетика, прием антибиотиков, кишечная проницаемость, инфламмосомы, факторы окружающей среды и компоненты иммунной системы, особенно Toll-подобные рецепторы (TLR). Инфламмосомы представляют собой цитоплазматические мультипротеиновые комплексы, активирующие каспазу-1 и каспазу-5, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов. Микробиота влияет на патогенез ожирения и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) путем реализации нескольких

механизмов, таких как нарушение метаболизма желчных кислот и холина, инсулинорезистентность, кишечное воспаление и воздействие гепатотоксических элементов. Экспериментальные исследования показали повышение частоты НАСГ у мышей с дефицитом инфламмосом, которых кормили пищей с дефицитом метионина и холина. Дефицит метионина усиливал продукцию TNF- α в печени и приводил к развитию НАСГ. Тяжесть метиониндефицитного НАСГ оказалась более выраженной при наличии TLR и опосредовалась кишечным воспалением, индуцированным хемокином CCL5. При отсутствии компонентов инфламмосом в кишечном эпителии страдает нормальная регуляция интестинальной микробиоты, увеличиваются популяции определенных микроорганизмов (в частности, превотелл), а развивающийся дисбиоз способствует развитию воспаления кишечного эпителия, усилению транслокации лигандов TLR4 и TLR9 в порталный кровоток, что сопровождается усилением продукции TNF- α и последующим развитием ожирения и НАСГ.

При простой неалкогольной жировой инфильтрации печени медикаментозное лечение не требуется, проводится только модификация стиля жизни, в первую очередь – меры, направленные на снижение избыточной массы тела. При развитии НАСГ основным методом лечения является снижение веса (в среднем на 10% от исходного), в идеале 500-1000 г в неделю. По последним данным, метформин в лечении НАСГ неэффективен. Тиазолидиндионы (пиоглитазон) улучшают гистологическую картину у 34% больных НАСГ, однако приводят к увеличению массы тела и побочным кардиоваскулярным эффектам. Антихолестеринные препараты (гемфиброзил) улучшают биохимические показатели, но не влияют на гистологические, поэтому в лечении НАСГ сейчас также не используются. Среди гепатопротекторов в качестве терапии первой линии у больных НАСГ без цирроза и диабета показан витамин Е. Обычные дозы урсодезоксихолевой кислоты при НАСГ неэффективны, сейчас изучается эффективность повышенных в 2 раза доз. Таурин эффективен у детей. Бетаин (предшественник S-адметионина) в предварительных исследованиях продемонстрировал улучшение биохимических и гистологических показателей при его применении дважды в день в течение 12 мес. Обнадеживающие предварительные результаты получены в отношении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. В двух РКИ продемонстрировано положительное влияние пентоксифиллина на биохимические, гистологические показатели и фиброз печени, однако для того чтобы рутинно рекомендовать данное лекарственное средство, требуются дополнительные исследования.

Хронический панкреатит и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

В настоящее время пересмотрена значимость некоторых факторов риска хронического панкреатита (ХП). В частности, считается, что курение играет такую же этиопатогенетическую роль в развитии ХП, как и алкоголь, а сочетание этих двух факторов оказывает выраженное негативное влияние на течение заболевания и его прогрессирование в рак поджелудочной железы (ПЖ). Кроме того, большое значение имеют различные генетические факторы. Диагностика ХП по-прежнему остается затруднительной и проблематичной, особенно на ранних стадиях. Кроме непосредственного диагноза ХП в всех случаях крайне желательно устанавливать его этиологию, поскольку это влияет на выбор лечения, его исходы и прогноз. Во всех случаях для подтверждения ХП также желательно определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) для диагностики ХП уже категорически не используется, ее применяют только для проведения терапевтических вмешательств, таких как папиллосфинктеротомия и/или стентирование протока ПЖ

(стенги устанавливаются временно, на несколько месяцев, точное время пока не определено). На смену ЭРХПГ пришли более специфичные методы диагностики – эндосонография (при возможности – с биопсией, которая, впрочем, обладает низкой чувствительностью) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В отношении эндосонографии отмечено, что необходим пересмотр существующих диагностических критериев, поскольку консенсус в настоящее время отсутствует.

Для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) применяются как прямые тесты (секретинный тест, который проводится только в специализированных центрах, в основном при проведении клинических исследований), так и непрямые (сывороточный трипсин, фекальный трипсиноген и фекальная эластаза 1), которые имеют недостаточную чувствительность/специфичность. В настоящее время предложен новый визуализирующий метод диагностики ВНПЖ и ХП – проведение МРХПГ со стимуляцией секретина, при этом оценивается объем выделенного секрета ПЖ в двенадцатиперстную кишку в течение часа (каждые 15 минут) после инъекции секретина. К сожалению, в широкой практике применение этого теста также ограничено. Поэтому сегодня повсеместно для практической медицины предлагается альтернативная диагностика ВНПЖ ex juvantibus – тест с высокими дозами ферментов (40 000 ЕД липазы 3 раза в сутки в течение 2 недель) с мониторингом частоты стула и массы тела больно-го (клиническое улучшение свидетельствует в пользу ХП и ВНПЖ).

Своевременная диагностика и коррекция ВНПЖ при ХП крайне необходимы в связи с тем, что даже на ранних стадиях ХП, не проявляющегося диарейным синдромом и стеатореей, недостаточная продукция панкреатических ферментов приводит к существенным нарушениям всасывания и многочисленным неблагоприятным последствиям недостаточного питания. Основным методом лечения ВНПЖ

остается заместительная ферментная терапия достаточными дозами (36 000 ЕД липазы на каждый основной прием пищи).

Лечение болевого синдрома при ХП зависит от преобладающего механизма боли. Чаще всего применяются анальгетики и НПВП, около 70% больных ХП в США получают легкие опиоиды, такие как трамадол, около 10% – наркотические средства (морфин, настойка опия, пластырь с фентанилом). Применяются также трициклические антидепрессанты и СИОЗС, габапентин и прегабалин, антиоксиданты, ферментные препараты (в США – без кишечнорастворимой оболочки), эндоскопические методы лечения, блокада солнечного сплетения под контролем эндоскопического УЗИ, транскраниальная стимуляция магнитным полем (в Великобритании). В отношении ферментных препаратов проведено 7 РКИ, положительные результаты относительно купирования боли подтверждены только в двух исследованиях, по этому вопросу имеется один метаанализ, который не показал преимуществ ферментных препаратов относительно купирования боли при ХП.

Ожирение

Ожирение в настоящее время можно рассматривать как разновидность гастроинтестинальной патологии, поскольку в основе его патогенетических механизмов лежат нарушения, связанные с дисбалансом гастроинтестинальных гормонов и медиаторов, которые тесно связаны с нарушением функции ЦНС, а также дисбиотические изменения кишечника. Кроме того, ожирение является причиной или существенным фактором риска многих гастроинтестинальных болезней – ГЭРБ, НАЖБП или неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, рака пищевода, печени, ПЖ и кишечника. Поэтому лечение ожирения обязательно должно входить в сферу деятельности врача-гастроэнтеролога. Подавляющее большинство больных с ожирением (около 96%) могут контролировать свой вес путем модификации диеты и

образа жизни. Только небольшое число больных нуждаются в специальных видах лечения – около 2,5% требуется назначение медикаментов (орлистат – для длительного применения, другие лекарственные средства – для непродолжительного применения), около 1% пациентов нуждаются в бариатрической хирургии (если в США в 1994 году проведено 15 тыс. бариатрических операций, то в настоящее время в 600-700 центрах выполняется 220 тыс. операций в год, хотя ежегодная потребность – 750 тыс. операций). Среди бариатрических операций наиболее эффективным является желудочное шунтирование, которое может способствовать потере до 50% избыточного веса. Однако поскольку эта операция обуславливает высокую частоту послеоперационной смертности (0,1-0,2%) и осложнений (4%), сегодня намного чаще выполняется лапароскопическое бандажирование желудка.

Эпигенетика и генетическое тестирование в гастроэнтерологии

В настоящее время становится все более очевидным, что эпигенетическое регулирование туморогенеза является важнейшим механизмом, с помощью которого можно влиять на предотвращение и/или лечение гастроинтестинального рака, в первую очередь – КРР и рака печени. Сама эпигенетика берет свое начало с 40-х годов прошлого века, когда стало ясно, что на эффекты генов могут воздействовать факторы окружающей среды. Позже было установлено, что эти факторы влияют на экспрессию генов и приводят к метилированию ДНК, а также к метилированию, ацетилованию и фосфорилированию гистонов, которые физически поддерживают ДНК в ядрах клеток. Гипер- или гипометилирование специфических генов выступает как ключевой момент в развитии различных типов рака. За последние 20 лет усилилось понимание того, что эпигенетический контроль экспрессии генов очень распространен при многих болезнях, особенно при раке. Усиление метилирования ДНК промоторной области генов эффективно

выключает функционирование генов-супрессоров, подавляющих развитие опухолей. Поэтому диагностика патологического метилирования генов сегодня рассматривается как биомаркер различных видов рака. В настоящее время в Европе утверждены как минимум два лабораторных биомаркера КРР, основанных на выявлении метилирования ДНК в крови (один из них – Septin 9). В США FDA сначала одобрила применение такого же биомаркера для КРР, но затем отозвала его с рынка, поскольку его определение оказалось менее полезным, чем проведение колоноскопии. Сегодня также интенсивно изучается терапевтическая эффективность некоторых препаратов, способных блокировать метилирование генов или патологический статус гистонов и оказывать профилактический и лечебный эффект при различных видах рака, в частности азациитидина.

Несмотря на то что все больше американцев хотят пройти генетическое тестирование, им охвачено только около 6% населения. С 2008 по 2010 г. объем молекулярного и генетического тестирования ежегодно увеличивался на 14%. В США на генетическое тестирование в 2010 году потрачено 5 млрд долларов (из них только 8% – на лабораторное оборудование), к 2021 году ожидаются затраты в размере 15-20 млрд долларов. В настоящее время в мире применяется около 1300-1500 тестов для диагностики около 2500 состояний, каждый месяц внедряется несколько новых тестов. Система United Healthcare в 2010 году потратила 500 млн долларов на тестирование своих членов (40% – на тестирование инфекционных заболеваний, 16% – на тестирование на рак, остальные средства – на диагностику наследственной патологии). Около 63% американских врачей отметили, что генетическое тестирование помогает им при диагностике неясной патологии, около 75% считают его полезным в клинической практике, хотя реально тестируются только 4% пациентов (в течение 5 лет планируется увеличение этого показателя до 15%).

Анонс



Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі V гастроентерологічного тижня 19-21 вересня 2012 року, який проводить ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» спільно з Українською гастроентерологічною асоціацією (повіднення № 429 від 8 липня 2011 р. про реєстрацію проведення, видане УкрІНТЕІ).



Місце проведення – м. Дніпропетровськ, Палац студентів, пл. Шевченка, 1. Розміщення учасників конференції – у готелях «Рассвет», «Жовтнева», «Екатеринславская».

Наукові напрями гастроентерологічного тижня такі:

1. Хвороби стравоходу.
2. Захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки.
3. Клінічна панкреатологія.
4. Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів.
5. Хронічні запальні захворювання кишечника.
6. Педіатрична гастроентерологія.
7. Хірургічне лікування хвороб органів травлення.
8. Організація спеціалізованої служби.
9. Стандартизація, автоматизація та ціноутворення в медицині.

Планується проведення 5 пленарних і 2 секційних засідань з участю орієнтовно 1200 учасників, а також видання збірника «Гастроентерологія».

На цих засіданнях буде розглянуто найбільш важливі аспекти етіології, патогенезу, організації, діагностики і лікування патології органів травлення.

Науковий керівник: виконуючий обов'язки директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», д.м.н., професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, віце-президент Української гастроентерологічної асоціації Ю.М. Степанов. У роботі гастроентерологічного тижня візьмуть участь: член-кореспондент НАМН України, головний гастроентеролог МОЗ, віце-президент УГА, д.м.н., професор Н.В. Харченко та віце-президент УГА, д.м.н., професор О.Я. Бабак.

Серед учасників тижня будуть провідні вчені України: д.м.н., професор Я.С. Березницький, д.м.н., професор В.В. Грубник, д.м.н., професор Н.Б. Губергріц, д.м.н., професор А.Е. Дорофеев, д.м.н., професор О.Д. Зубов, д.м.н., професор Т.Д. Звягінцева, д.м.н., професор В.М. Копчак, д.м.н., професор В.М. Клименко, д.м.н. Л.Я. Мельниченко, д.м.н. В.М. Ратчик, д.м.н., професор Ю.І. Решетілов, д.м.н., професор І.М. Скрипник, д.м.н., професор А.С. Свінцицький, д.м.н., професор Г.Д. Фодєєнко, д.м.н., професор Б.Ф. Шевченко та ін.

Під час роботи конференції буде діяти виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній-виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.

Контактні особи:

к.м.н., с.н.с. Н.Г. Гравірська
тел. 098-828-45-47
e-mail: gastrodnepr@ukrpost.ua та gastro.grav@gmail.com

вик. директор УГА, к.м.н. В.І. Діденко
тел. 067-560-12-28
e-mail: vladdidenko@gmail.com

З повагою, оргкомітет

Реєстраційна карта учасника наукової конференції, яка відбудеться 19-21 вересня у м. Дніпропетровську

Прізвище: _____

Ім'я: _____

По батькові: _____

Місце роботи: _____

Посада: _____

Адреси для листування:
Вулиця _____ буд. _____, корп. _____, кв. _____

Місто _____ Країна _____

Поштовий індекс _____ e-mail _____

Телефони: код міста _____ службовий _____, домашній _____

Мобільний _____, факс _____

Необхідність мешкання в готелі *? Так ні

(оплата бронювання і мешкання за кошти учасника)

Категорія готелю: ☆☆☆☆☆ ☆☆☆☆☆ ☆☆☆☆☆ ☆☆☆

Розміщення: 2-місце, 1-місце

з «_____» по «_____» вересня 2012 р.

Заповнену анкету необхідно прислати факсом: (0562)-27-79-47
або по e-mail: gastrodnepr@ukrpost.ua,
або за адресою: 49074, м. Дніпропетровськ, пр. ім. газети «Правда», 96 для Долгих Л.М.

Відповідальна за розселення: Кудрявцева Валентина Євгенівна,
тел. 0509046273