

# Итоги года

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

## Достижения гастроэнтерологии в 2012 году

**В** минувшем году состоялось несколько масштабных научных форумов, на которых рассматривались актуальные вопросы гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии: **Американская гастроэнтерологическая неделя (г. Сан-Диего, США, 19-22 мая), собравшая около 17 тыс. участников; юбилейная XX Объединенная Европейская гастроэнтерологическая неделя (г. Амстердам, Нидерланды, октябрь), которую посетило рекордное за всю историю проведения этих форумов количество делегатов – более 14 тыс. – из разных стран мира; конгресс Американской ассоциации по заболеваниям печени (г. Бостон, США, ноябрь), ежегодная встреча Европейского панкреатологического клуба (г. Прага, Чехия, июнь).**



С.М. Ткач

Отдельно следует упомянуть, что за два прошедших десятилетия Объединенная Европейская гастроэнтерологическая неделя стала самым большим и престижным профильным конгрессом на континенте и одним из самых значительных ежегодных мировых событий в области гастроэнтерологии. В рамках церемонии открытия форума президент Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации (так теперь будет называться Объединенная Европейская гастроэнтерологическая федерация), профессор Colm O'Morain (Великобритания) отметил, что в настоящее время эта организация объединяет 41 национальную ассоциацию. Официально открыт новый офис организации – Дом Европейской гастроэнтерологии – в историческом центре г. Вены (Австрия), в феврале выйдет первый выпуск научного издания «Журнал Объединенной Европейской гастроэнтерологии», главным редактором которого стал известный бельгийский гастроэнтеролог, профессор Jan Tack.

На европейских конгрессах было принято два важных организационных решения, касающихся Украины. Так, в г. Праге в результате упорных дискуссий и голосования было принято решение, что заседание Европейского панкреатологического клуба в 2016 г. впервые состоится в столице Украины. Кроме того, руководством Объединенной Европейской гастроэнтерологии было принято решение о проведении 18-19 апреля в г. Киеве I Европейского курса последипломной подготовки по гастроэнтерологии, который будут читать ведущие специалисты Г. Титгат, П. Малфетайнер, Л. Лундел, Д. Ди Марио, Ш. Тюлаши и др.

В ходе перечисленных мероприятий обсуждались последние фундаментальные и прикладные достижения в области гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, а также были намечены основные направления ведения гастроэнтерологических больных в ближайшие годы.

### Дисмоторные нарушения пищевода

Эффективная ранняя диагностика дисмоторных расстройств пищевода возможна только при проведении манометрии высокого разрешения с помощью специальных катетеров с датчиками, расположенными по всей длине (компания Sandhil, USA). На основании манометрии высокого разрешения разработан атлас диагностики дисмоторных нарушений пищевода, в котором описаны характерные дифференциально-диагностические критерии слабой перистальтики пищевода, «пищевод шелкунчика», ахалазии, диффузного пищевода, спазма, диафрагмальной грыжи, склеродермии с поражением пищевода. В клинику внедряется новая Чикагская классификация ахалазии кардии (2011 г.), согласно которой выделяют 3 типа

указанного патологического состояния в зависимости от преобладания тех или иных дисмоторных нарушений пищевода.

Лечение ахалазии является дифференцированным и зависит от преобладания тех или иных расстройств, лежащих в ее основе (гипотензия или гипертензия нижнего пищевода сфинктера – НПС, диффузный спазм пищевода, неспецифическая или неэффективная моторика пищевода). В лечении ахалазии могут применяться препараты самых различных групп: нитраты (изосорбид), 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 методы применяются только как препараты 2-й линии. Первой линией лечения ахалазии по-прежнему остаются пневматическая дилатация и эндоскопическая или хирургическая миотомия. При резистентной идиопатической ахалазии пищевода многообещающие результаты показал такой метод лечения, как введение этаноламина олеата в область НПС; его эффективность оказалась сопоставимой с бужированием пищевода.

### ГЭРБ и пищевод Барретта

Большое проспективное когортное исследование ученых из Норвегии (E. Ness-Jensen et al.) с участием около 30 тыс. пациентов, проводившееся в рамках испытания HUNT с 1995 по 2009 год, показало, что прекращение курения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) сопровождается существенным (не менее чем в 2 раза) уменьшением рефлюксной симптоматики. Кроме того, была выявлена ассоциация избыточной массы тела с наличием ГЭРБ, снижение массы тела также сопровождалось улучшением симптоматики.

Основным методом диагностики неэрозивной ГЭРБ в настоящее время является пищеводный импеданс-рН-мониторинг, большое значение в дифференциальной диагностике придает манометрии высокого разрешения.

Результаты мультицентрового исследования DIAMOND, в котором изучалась диагностическая информативность ИПП-теста в выявлении ГЭРБ, показали, что 2-недельное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах в диагностике ГЭРБ недостаточно эффективно. Удвоение стандартной суточной дозы ИПП позволяет повысить информативность ИПП-теста за более короткий период наблюдения (1 нед), поэтому сейчас большое внимание уделяется препаратам указанного класса, изначально содержащим двойные дозы. Первичное назначение двойных доз препарата в течение 1 нед позволяет более быстро и надежно ставить клинический диагноз ГЭРБ, а в случае отрицательного

результата не приводит к развитию зависимости от ИПП, поскольку за такое короткое время не успевают развиваться гипергастринемия и рикошетная гиперсекреция.

Основой лечения ГЭРБ по-прежнему остаются ИПП, хотя сейчас начинает формироваться скептическое отношение к ним, поскольку даже при применении в двойных дозах в течение 2 нед эти препараты приводят к полному купированию изжоги только в 50% случаев, 1 мес – в 70% случаев. Причины отсутствия эффекта терапии ИПП много, особое значение в настоящее время придается неадекватности (слабокислому или щелочному) рефлюксу (клинически чаще всего проявляется регургитацией и хроническим кашлем), на долю которого приходится около 35-40% случаев резистентности к ИПП. По сути, ИПП оказывают только симптоматический эффект – меняют рН и объем рефлюксата, но не воздействуют на патогенетические механизмы, лежащие в основе ГЭРБ (повышение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищевода сфинктера (НПС), несостоятельность НПС). Поэтому после отмены ИПП частота рецидивирования ГЭРБ очень высока.

Основой диагностики неадекватности рефлюкса является комбинированный рН-импеданс-мониторинг. При наличии неадекватных рефлюксов ИПП не эффективны, применяются такие препараты, как баклофен, арбаклофен, бетанехол (25 мг 4 р/день), лезогаберан, тразодон; проводятся эндоскопические вмешательства, фундопликация.

Для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ, связанных с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР), в настоящее время разработан более точный и комфортный для пациента метод диагностики ЛФР путем измерения назо- и орофарингеального рН с помощью специальной системы Restech's Dx-rH, позволяющей записывать колебания рН в полости рта и носоглотки дважды в секунду в течение 48 ч.

Рассматривались вопросы эффективности и безопасности длительного применения ИПП у больных ГЭРБ. По результатам литературы и проведенных исследований, сделан вывод о том, что при длительном приеме ИПП у больных ГЭРБ повышается риск развития железодефицитной и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, дефицита некоторых микроэлементов, таких как кальций и магний, остеопороза, кишечных инфекций, госпитальных и негоспитальных пневмоний; могут возникать нежелательные взаимодействия с другими совместно принимаемыми лекарствами. Минимизация продолжительности лечения путем периодического пересмотра необходимости продолжения антисекреторной терапии может полностью устранить или существенно снизить риск побочных реакций, ассоциированных

с длительным приемом ИПП. При необходимости выбора между фундопликацией и длительным применением ИПП следует оценивать соотношение «риск–польза» и принимать во внимание риски, связанные с хирургическим вмешательством.

В 2012 г. были предложены 2 новых оригинальных метода лечения ГЭРБ – электрическая стимуляция НПС, продемонстрировавшая значительное улучшение со стороны рефлюксной симптоматики в течение 1 года (L. Rodrigues, США), и лапароскопическая установка магнитного кольца (система LINX) в области НПС при его несостоятельности, которая уже одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для лечения ГЭРБ. 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.

В отношении пищевода Барретта (ПБ) отмечено, что его своевременная диагностика связана с современными эндоскопическими методиками, такими 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 ПБ в настоящее время продолжают изучаться информативность гиперэкспрессии циклина D1, потеря гетерозиготности 9p21, гиперметилирование CDKN2, мутация p53, анеуплоидия/тетраплоидия.

В настоящее время пересмотрен риск возникновения рака при ПБ без дисплазии в сторону существенного снижения. Если в 1990-х годах риск рака при отсутствии дисплазии оценивался как 1% в год, в 2000-х – 0,5% в год, то в 2012 г. – 0,25% в год (то есть 1 случай на 400 пациентов в год). При наличии дисплазии высокой степени ожидаемая частота рака оценивается как 6% в год. При наличии дисплазии высокой степени AGA рекомендует активно использовать эрадикационное лечение дисплазии при помощи радиочастотной абляции – РЧА (система HALO), фотодинамической терапии или эндоскопической резекции слизистой. В отдельных случаях при наличии дополнительных факторов риска РЧА показана также при дисплазии низкой степени. Такая терапия не показана для всей популяции больных с ПБ при отсутствии дисплазии. Для химиопрофилактики рака AGA не рекомендует антирефлюксную хирургию и применение аспирина или ИПП в дозах, превышающих стандартные.

### Функциональные нарушения пищевода

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

### Функциональная диспепсия

Традиционно функциональная диспепсия (ФД) рассматривается как сенсоромоторное расстройство желудка, включающее в себя висцеральную гиперчувствительность (например, желудочную гиперчувствительность на раздувание баллона) и дисмоторные нарушения (замедление скорости опорожнения желудка и нарушение расслабления его фундального отдела). Наряду с этим сейчас рассматриваются новые механизмы этиопатогенеза при ФД, в частности генетическая предрасположенность (подтверждена связь ФД с полиморфизмом гена  $GN\beta 3$ ), а также патология со стороны двенадцатиперстной кишки (дуоденальная гиперчувствительность в ответ на растяжение или поступление кислоты, дуоденальная эозинофилия, повышение количества циркулирующих Т-клеток).

Доказанной эффективностью при ФД, превышающей эффективность плацебо, обладают такие методы терапии 1-й линии, как эрадикация *H. pylori*, кислотосупрессивная терапия с помощью ИПП (при преобладании эпигастрального болевого синдрома) и применение прокинетики (при преобладании постпрандиального дистресс-синдрома).

Рассматривались вопросы изменения течения ФД, связанные со снижением уровня инфицированности населения инфекцией *H. pylori* и избыточным применением безрецептурных ИПП. В частности, накопленный клинический опыт применения ИПП показал, что широкое, а подчас и необоснованное их использование может сопровождаться определенными негативными явлениями. Некоторые критически настроенные авторы все чаще заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройства, которые указанные препараты призваны лечить, в том числе появление симптомов ФД в виде эпигастрального болевого синдрома. Эти авторы подчеркивают, что пациенты, у которых исчезают предшествующие кислотозависимые симптомы в результате приема ИПП, тем не менее, продолжают принимать последние, несмотря на отсутствие показаний для такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП. В основе данного феномена лежит так называемая рикошетная гиперсекреция — повышение желудочной

секреции выше уровня, зарегистрированного до назначения антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного рН терапия ИПП приводит к значительному повышению концентрации циркулирующего гастрина. Последний активирует рецепторы холецистокинина-2, расположенные на мембране энтерохромафориноподобных клеток, приводя к высвобождению гистамина, который, в свою очередь, воздействует на  $H_2$ -рецепторы париетальных клеток, стимулируя таким образом секрецию кислоты. В связи с этим врачи должны прилагать усилия для ограничения широкого использования терапии ИПП, за исключением тех пациентов, у которых они сразу приводят к улучшению. Так, при применении ИПП-теста при ГЭРБ, по-видимому, следует использовать не классический 2-недельный, а более короткий недельный курс, применяя препараты ИПП, содержащие двойные дозы, что существенно снижает вероятность индуцирования гипергастринемии, гиперацидности и появления ассоциированных симптомов в тех случаях, когда результат будет отрицательным. Кроме того, новые данные подтверждают рекомендуемую стратегию step down лечения пациентов с ГЭРБ. При терапии ИПП большие усилия должны быть направлены на модификацию факторов образа жизни, способствующих развитию ГЭРБ, и применению более мягких препаратов, таких как антациды и альгинаты.

В качестве терапии 2-й линии доказана эффективность антидепрессантов (миртазепина, ТЦА) и психотерапии. На сегодня эффективность СИОЗС и венлафаксина при ФД не доказана. Проведено 7 рандомизированных клинических испытаний по изучению эффективности при ФД различных растительных препаратов, которые продемонстрировали многообещающие результаты.

### Инфекция *Helicobacter pylori*

В 2012 г. исполнилось 30 лет с момента открытия инфекции *Helicobacter pylori*. В настоящее время общепризнано, что *H. pylori* является основной причиной гастродуоденальных заболеваний: в частности, хеликобактерная инфекция повышает риск возникновения дуоденальных и желудочных язв соответственно в 18 и 3,5 раза, а также достоверно повышает риск развития рака желудка, МАЛТ-лимфом желудка и НПВП-гастропатий. Удачная эрадикация инфекции снижает риск возникновения дистального рака желудка, МАЛТ-лимфом желудка и НПВП-гастропатий, в 4-5 раз уменьшает вероятность рецидивов дуоденальных язв и в 3-4 раза — язв желудка, имеет явное преимущество при лечении неисследованной и функциональной диспепсии.

В то же время большинство людей в мире живут и умирают вместе с *H. pylori*, но не от нее. По мнению некоторых авторов, длительное персистирование инфекции в слизистой желудка даже может сопровождаться определенными преимуществами: так, *H. pylori* обладает протекторным действием в отношении ГЭРБ, ПБ и аденокарциномы пищевода, вызывающих диарею кишечных инфекций, воспалительных заболеваний кишки; снижает риск возникновения атопических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопические дерматиты, а также пищеводная эозинофилия. Кроме того, эрадикационное лечение часто сопровождается побочными эффектами, которые могут приводить к существенным неблагоприятным последствиям; поэтому при отсутствии строго рекомендованных

показаний для эрадикации тотальную диагностику и эрадикацию *H. pylori* проводить не следует, особенно у асимптомных пациентов. Эрадикация *H. pylori*, по-видимому, показана только при наличии патогенных штаммов (VacA, Cag-PAI, babA2).

В отношении целесообразности применения тех или иных методов диагностики инфекции *H. pylori* отмечалось, что, несмотря на диагностическую информативность таких неинвазивных тестов, как  $^{13}C$ -мочевинный дыхательный тест и фекальный антигенный тест, они не всегда доступны и в ряде случаев имеют определенные ограничения. В ряде ситуаций (в случае желудочно-кишечных кровотечений, приема ИПП или антибиотиков перед тестированием, наличия атрофического пангастрита, необходимости идентификации специфических генов или вирулентных маркеров инфекции) в диагностике предпочтительно рутинное серологическое исследование.

В свете рекомендаций Маастрихтского консенсуса IV (2010) пересмотрен целый ряд практических аспектов эрадикации хеликобактерной инфекции. Сделан вывод о том, что ее лечение в разных странах должно отличаться, и это в первую очередь связано с уровнем кларитромицинрезистентности указанного микроорганизма в конкретной стране или регионе. В частности, если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15%, то, как и прежде, в качестве 1-й линии лечения рекомендуется стандартная тройная кларитромицинсодержащая терапия без предварительного определения чувствительности. Увеличение длительности стандартной терапии до 10-14 дней может сопровождаться повышением эффективности эрадикации в среднем на 5%. Если резистентность к кларитромицину в стране или каком-либо регионе превышает 15-20%, то стандартную тройную терапию назначать не следует, а в качестве 1-й линии лечения должна назначаться классическая квадротерапия (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней. Если такая схема недоступна, то назначают либо последовательную терапию (5 дней ИПП + амоксициллин, далее 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол или метронидазол), либо не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол) в течение 10 дней.

Уточнена также тактика ведения  $Hr$ -позитивных больных после неудачи 1-й линии эрадикации. В качестве 2-й линии лечения рекомендуется либо классическая квадротерапия (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмут) в течение 10 дней, либо тройная терапия с левофлоксацином в течение 10 дней. После неудачи 2-й линии дальнейшее лечение должно проводиться только после определения чувствительности причинного возбудителя.

По-прежнему рассматриваются две возможные превентивные стратегии в отношении рака желудка: эрадикация хеликобактерной инфекции и эндоскопический скрининг. Отмечалось, что инфекция *H. pylori* является потенциальным канцерогеном, а у инфицированных *H. pylori* индивидов относительный риск развития некардиального рака желудка по сравнению с таковым у неинфицированных лиц повышен в среднем в 21 раз. В то же время инфекцию *H. pylori* достаточно легко диагностировать и лечить, а скрининг рака желудка является экономически обоснованным, поэтому в регионах с высокой распространенностью рака

желудка и в популяциях высокого риска желательнее применять стратегию screen & treat. К сожалению, в глобальном масштабе по разным причинам внедрить последнюю пока невозможно.

В 2012 г. продолжали рассматривать новые возможные показания для лечения инфекции *H. pylori*. В отношении внежелудочных расстройств сделан вывод о том, что имеются убедительные доказательства роли инфекции *H. pylori* в развитии необъяснимой железодефицитной анемии (до 40% всех случаев), иммунной тромбоцитопении (до 50% всех случаев) и дефицита витамина  $B_{12}$ , в связи с чем при этих состояниях должна проводиться эрадикационная терапия. Отмечено, однако, что на сегодня нет убедительных доказательств причинной ассоциации инфекции *H. pylori* с другими внежелудочными расстройствами, включая сердечно-сосудистую и неврологическую (цереброваскулярную болезнь, мигрень, болезнь Паркинсона) патологию, поэтому необходимы дальнейшие исследования в данной области с изучением CagA-позитивности.

### Желудочно-кишечные кровотечения

По-прежнему важной составляющей лечения острых верхних желудочно-кишечных кровотечений является применение ИПП. В исследовании ученых из Гонконга (J. Sung et al.) было показано, что пероральное применение четвертных доз эзомепразола в день в течение первых 3 сут по эффективности предупреждения рецидивов желудочно-кишечных кровотечений не уступало внутривенному введению указанного ИПП. Получены также данные об эффективности неселективного  $\beta$ - и селективного  $\alpha$ -адреноблокатора карведилола в качестве препарата, снижающего вероятность возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при портальной гипертензии и циррозе печени.

### Синдром раздраженной кишки

Важнейшим моментом в успешном лечении больных синдромом раздраженной кишки (СРК) остаются доверительные отношения врача с пациентом; большинство рефрактерных случаев обусловлены игнорированием этого условия или недостаточным вниманием к нему. Важным изменением в ведении пациентов с СРК является то, что в настоящее время парадигма установления диагноза СРК изменилась, и первичный диагноз СРК следует рассматривать не как диагноз исключения, а как диагноз, основанный на симптомах. Это в большинстве случаев позволяет избежать назначения множества ненужных исследований, вовремя и эффективно лечить большинство больных. Для оптимизации фармакологического лечения трудных случаев СРК следует вовремя, при неудаче 1-й линии лечения, в зависимости от субтипа СРК назначать современные фармакологические агенты, такие как алосетрон и рифаксимин при СРК с диареей, лубипростон при СРК с запором, отилония бромид и антидепрессанты при преобладании болевого синдрома. Одним из наиболее эффективных методов лечения трудных больных с СРК остается психотерапия, в частности гипнотерапия, способная обеспечить длительный контроль за симптоматикой, однако возможности ее широкого применения пока ограничены.

Продолжение следует.