



## Впервые в Украине последипломный курс

(в рамках XV Национальной школы)

**18-19 апреля на базе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика состоялась XV Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. Результаты международных клинических исследований в практику». Организаторами школы традиционно выступили сотрудники кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, а научным руководителем – заведующая кафедрой, главный гастроэнтеролог МЗ Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко. В первый день работы школы обсуждались вопросы диагностики и лечения неинфекционных заболеваний печени, вирусных гепатитов, патологии поджелудочной железы, функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Этим темам посвящали доклады ведущие отечественные специалисты, представители научных школ Киева, Донецка, Харькова, Днепрпетровска. Многие выступления представлены на страницах этого номера газеты. Во второй день школы состоялся последипломный образовательный курс Европейской ассоциации гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN) «Кислотозависимые заболевания: новые достижения», который провели лекторы из Венгрии, Германии, Италии, Нидерландов, Швеции под руководством профессора П. Малфертайнера (Германия).**

Профессор Франческо ди Марио (Италия) представил современные данные относительно эпидемиологии и факторов риска развития кислотозависимых заболеваний.



Сегодня инфекция *H. pylori* и прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) остаются главными независимыми и синергическими факторами риска возникновения как неосложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, так и язвенных кровотечений. В странах Европы, Северной Америки и Австралии, где с момента открытия этиологической роли *H. pylori* систематически разрабатывались и внедрялись в практику методы диагностики и лечения данной инфекции, отмечается тенденция к снижению заболеваемости пептическими язвами, а также существенное (на 80% и более) сокращение числа плановых оперативных вмешательств по поводу язв. Частота возникновения пептических язв желудка снижается менее выражено по сравнению с язвами двенадцатиперстной кишки, что объясняется воздействием еще одного мощного фактора риска – массового потребления НПВП. Несмотря на общемировую тенденцию к снижению заболеваемости пептическими язвами, частота язвенных кровотечений, urgentных операций, а также уровни госпитализации и смертности по причине осложненных язв демонстрируют стабильность, а в некоторых странах даже повышаются. Эрадикация *H. pylori* и адекватная гастропротекция при приеме НПВП остаются главными стратегиями профилактики и лечения пептических язв.

Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) трудно поддается оценке. В исследованиях, в которых при постановке диагноза принимались во внимание только симптомы рефлюкса, наблюдалась гиподиагностика ГЭРБ. Эндоскопические критерии диагноза также ненадежны, поскольку морфологические изменения слизистой оболочки пищевода развиваются менее чем у половины больных. От 20 до 40% взрослой популяции испытывают симптомы ГЭРБ, но лишь у 2% развивается эзофагит (Spechler S.T., 1992).

Профессор Ди Марио обратил внимание на суть термина «неэрозивная рефлюксная болезнь» (НЭРБ). За этим собирательным диагнозом скрывается многочисленная гетерогенная популяция пациентов с функциональной изжогой (35%), гиперчувствительностью пищевода к слабому кислотному рефлюксу (15%), повышенной кислотностью желудочного сока (35%), гиперчувствительностью пищевода к кислоте (15%). Только больные двух последних групп хорошо или частично отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) (Savarino E., 2013).

Наиболее значимые факторы риска развития ГЭРБ, по данным эпидемиологических исследований, – отягощенная наследственность (заболевания гастродуоденальной зоны у ближайших родственников), возраст, повышенный индекс массы тела, беременность, курение, злоупотребление алкоголем, прием НПВП, оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия у женщин (Dent J., 2005; El-Serag H.B., 2009; Pandolfino, 2010).

Профессор Гвидо Титгат (Нидерланды) прочел содержательную лекцию, посвященную ГЭРБ.



Лектор подробно рассмотрел механизмы развития симптомов рефлюкса и подходы к терапии ГЭРБ, основанные на модификации образа жизни, применении антацидов и альгинатов по требованию и длительном приеме ИПП. Роль кислотности желудочного содержимого в появлении изжоги и других симптомов ГЭРБ ключевая. Для прекращения повреждающего действия кислоты на пищевод достаточно снизить интрагастральный pH до 5-6, а для подавления изжоги требуется достижение pH >4. С целью лечения ГЭРБ в настоящее время в основном применяются пролонгированные формы ИПП. Устойчивый эффект кислотосупрессии под действием ИПП развивается не ранее чем через неделю после начала приема и более выражен у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Заживление эрозий пищевода происходит достаточно быстро: на 80% в первые 8 недель лечения ИПП в стандартных дозах при условии соблюдения комплаенса. Медленнее исчезают в ответ на терапию симптомы ГЭРБ. Анализ исследований, проведенных в этом направлении, показывает, что после приема первой дозы ИПП изжога полностью исчезает только у 30% больных, на четвертой неделе лечения данное состояние удается контролировать примерно у 75% пациентов с эрозивной ГЭРБ и у половины больных НЭРБ. При вариантах НЭРБ в виде функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода практически отсутствует реакция на ИПП.

Вторую лекцию профессор Г. Титгат посвятил самому грозному осложнению ГЭРБ – пищеводу Барретта (цилиндрическая метаплазия эпителия слизистой оболочки пищевода), которое, в свою очередь, является фактором риска развития аденокарциномы пищевода. В патогенезе пищевода Барретта центральную роль играет кислый желудочно-пищеводный рефлюкс. Степень поражения слизистой оболочки пищевода прямо пропорциональна времени, в течение которого она подвергается воздействию соляной кислоты и желчных кислот рефлюктата.

Метаплазия Барретта чаще развивается у мужчин европеоидной расы с ранним дебютом и длительным анамнезом ГЭРБ, наличием ночных симптомов ГЭРБ, эзофагита, стриктур пищевода. Диагностика метаплазии требует тщательного эндоскопического обследования зоны перехода пищевода в желудок. Профессор Титгат подробно рассмотрел различные методы эндоскопической диагностики пищевода Барретта и аденокарциномы, проиллюстрировал их преимущества и недостатки снимками.

В настоящее время для диагностики пищевода Барретта и скрининга рака наиболее целесообразно сочетать три модальности: эндоскопию высокого разрешения, аутофлюоресцентную эндоскопию и NBI (narrow band imaging, эндоскопия в узком спектре света). Относительно новый метод обследования пищевода – эндоскопическая ультрасонография – помогает в оценке глубины инвазии опухоли и поиске метастазов в близлежащих лимфатических узлах.

Также лектор представил современные методы лечения пищевода Барретта:

- эндоскопическая резекция метаплазированного участка эпителия (предложены различные способы, важное преимущество – забор материала для гистопатологического исследования);
- методы термической абляции (радиочастотная абляция, электрокоагуляция, коагуляция аргоновым лазером);
- фотодинамическая терапия;
- криотерапия и др.

Наиболее эффективными и безопасными признаны резекционные методики и радиочастотная абляция, которые обеспечивают устранение до 100% метаплазированного эпителия при практически нулевой частоте осложнений. После вмешательства всем пациентам показан длительный (пожизненный) прием ИПП в двойных дозах.

Профессор Л. Люндель (Швеция) в лекции «Неудачи лечения ГЭРБ в эпоху ИПП» продолжил рассмотрение поднятой



профессором Титгатом проблемы недостаточного контроля симптомов ГЭРБ. Он представил данные разных исследователей, которые показывают, что полного устранения изжоги на фоне приема ИПП удается достичь лишь у каждого третьего пациента, а удовлетворительный контроль (по субъективной оценке больных) достигим в 40-60% случаев. Лектор выделил три основные группы причин персистенции симптомов на фоне приема ИПП:

- 1) кислотность снижается недостаточно;
- 2) симптомы обусловлены не кислым рефлюксом;
- 3) симптомы обусловлены не рефлюксом.

В первом случае необходимо убедиться, что пациент соблюдает режим приема ИПП, удвоить дозу (добавить второй прием препарата, если симптомы сохраняются при однократном приеме) или перейти на другой ИПП. При неэффективности терапии ИПП в двойных дозах в течение 3 мес (рефрактерная изжога) следует выполнить 24-часовой импеданс-мониторинг с оценкой pH, не отменяя ИПП. Этот метод позволяет с высокой точностью дифференцировать нерефлюксные причины симптомов, такие как гиперчувствительный пищевод и функциональная изжога, которые требуют иных подходов к лечению.

Один из соавторов Маастрихтских консенсусов, профессор Питер Малфертайнер (Германия) изложил современные представления об этиологической роли



инфекции *H. pylori* при патологии гастродуоденальной зоны и других заболеваниях, рассмотрел показания к ее эрадикации и последние тенденции в эрадикационной терапии.

*H. pylori* инфицировано около 50% мировой популяции. У всех инфицированных развивается хронический гастрит, но только у 10% – его осложнения. Давно доказана этиопатогенетическая роль *H. pylori* в возникновении язв желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и MALT-лимфомы желудка. Продолжается изучение взаимосвязи *H. pylori* с другими заболеваниями, такими как аллергия, бронхиальная астма, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и др. Согласно последним Маастрихтским консенсусам эрадикация *H. pylori*, кроме случаев пептических язв, показана при атрофическом гастрите, идиопатической железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и  $V_{12}$ -дефицитной анемии, а также пациентам, которые длительно принимают НПВП или ацетилсалициловую кислоту. Эрадикация *H. pylori* способствует полному исчезновению симптомов функциональной диспепсии у 1 из 12 больных, и это на данный момент самое эффективное вмешательство у рассматриваемой категории пациентов. Согласно Маастрихтскому консенсусу IV (2010) инфицированность *H. pylori* не влияет на течение ГЭРБ и результаты ее лечения, однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что эрадикация может достоверно уменьшать выраженность симптомов ГЭРБ (Abdo M. Saad et al., 2012).

Лектор акцентировал внимание на проблеме растущей резистентности *H. pylori* к традиционным схемам эрадикации и прокомментировал новые подходы к ее преодолению:

- последовательная терапия;
- одновременная квадротерапия (квадротерапия без препарата висмута: ИПП + кларитромицин + метронидазол + амоксициллин);
- использование новых антибиотиков (таких как рифабутин);
- квадротерапия с препаратом висмута.

Успех эрадикации зависит от выбора антибиотиков и ИПП. Появились данные о повышении эффективности эрадикации при сопутствующем назначении пробиотиков, содержащих лактобактерии и *Saccharomyces boulardii*, а также статинов.

Вторая лекция профессора Ф. ди Марио (Италия) была посвящена актуальной проблеме профилактики гастропатии,

# EAGEN «Кислотозависимые заболевания: новые достижения»

гастроэнтерологов и гепатологов Украины)



ассоциированной с приемом НПВП. Основной стратегией гастропротекции остается назначение ИПП. Лектор также обратил внимание на важность выявления и эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые планируют длительный прием НПВП или ацетилсалициловой кислоты, особенно при наличии патологии гастродуоденальной зоны в анамнезе.

Первую секцию выступлений завершил профессор П. Малфергайнер. Он рассмотрел другие, не связанные с инфекцией *H. pylori* и приемом НПВП, причины образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Из них первое место по частоте занимают стрессовые язвы (при тяжелых травмах, ожогах, септическом шоке и других острых состояниях), с которыми имеет дело персонал отделений реанимации и интенсивной терапии. Основой профилактики их появления является зондовое энтеральное питание и кислотосупрессивная терапия, хотя не выработан определенный консенсус относительно групп риска, которым показано назначение ИПП.

Во второй половине дня профессор Л. Люндель (Швеция) подробно осветил тему хирургического лечения наиболее частых осложнений кислотозависимых заболеваний — язвенных кровотечений и перфораций. Во всем мире наблюдается снижение хирургической активности при осложненных пептических язвах в пользу применения эндоскопических методов остановки кровотечения. В настоящее время до 100% язвенных кровотечений может быть остановлено с помощью эндоскопического вмешательства. Важным аспектом консервативного лечения гастродуоденальных кровотечений является повышение интрагастрального pH, что создает условия для формирования тромба, предупреждения его лизиса и репарации дефекта слизистой оболочки. Для этого используют парентеральные формы ИПП. Внутривенное введение ИПП следует продолжать не менее 72 ч после эндоскопического гемостаза. При повторном кровотечении методами выбора являются транскатетерная эмболизация сосуда или открытое хирургическое вмешательство.

Перфорация может быть первым клиническим проявлением пептической язвы у 40% больных. Показатели летальности по причине перфорации практически не изменяются и составляют 5-10%. Неблагоприятными прогностическими факторами являются возраст, наличие сопутствующих заболеваний, прием НПВП или стероидных гормонов, шоковое состояние при госпитализации и задержка операции более чем на 24 ч. Химический перитонит развивается инфицированным в течение 48 ч после перфорации. В этот промежуток времени возможно неоперативное

лечение — эндоскопическое закрытие перфорации с назначением антибиотикотерапии. Однако в рандомизированных исследованиях данный метод не продемонстрировал преимуществ перед традиционной активной хирургической тактикой. В послеоперационном периоде также назначается терапия ИПП.

Профессор С.М. Ткач (г. Киев) рассмотрел фармакогенетические особенности терапии ИПП. Известно, что на эффективность кислотосупрессивной терапии влияют особенности метаболизма ИПП, обусловленные полиморфизмом генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P450 в печени. В зависимости от мутационного статуса гена, кодирующего фермент CYP2C19, всех пациентов можно разделить на ультрабыстрых, быстрых, промежуточных и медленных метаболизаторов ИПП. Лектор представил предварительные неопубликованные данные исследования по изучению частоты полиморфизма CYP2C19 в киевской популяции. Основную массу в исследованной выборке составили быстрые и промежуточные метаболизаторы (70 и 15% соответственно), гораздо меньшую часть обследованных — медленные и ультрабыстрые (10 и 5% соответственно). У ультрабыстрых метаболизаторов эффективность стандартных доз ИПП при ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваниях низкая, а у быстрых — недостаточная. Ускоренная метаболизация ИПП также снижает вероятность успеха эрадикации *H. pylori*. В Маастрихтском консенсусе IV для преодоления проблемы полиморфизма CYP2C19 предлагаются два варианта: назначение двойных доз ИПП (дважды в сутки), что повышает эффективность эрадикации на 8%, или использование ИПП, метаболизм которых в меньшей степени зависит от активности фермента CYP2C19 (например, стереоизомеров, пантопризола и рабепразола). Обычные препараты омепразола представляют собой рацемическую смесь S- и R-изомеров. Эзомепразол содержит только S-изомер. Применение эзомепразола обеспечивает более предсказуемый и стабильный кислотосупрессивный эффект, а следовательно, более высокую эффективность эрадикации *H. pylori* независимо от индивидуальных генетических особенностей, за счет того что меньшее количество S-изомера подвергается клиренсу под воздействием CYP2C19. Пантопризол имеет более низкую аффинность к CYP2C19 и в меньшей степени взаимодействует с этим ферментом, чем омепразол и лансопризол. Рабепразол имеет дополнительный неферментативный путь



метаболизации. Не зарегистрированные в Украине новые ИПП танатопразол и илапразол метаболизируются принципиально иными путями.

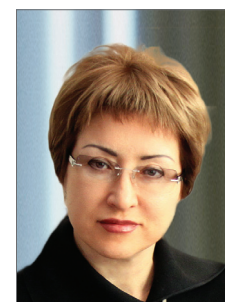
Профессор Жолт Тюлаше (Венгрия) осветил аспекты безопасности длительной терапии ИПП. За долгую историю применения препаратов этого класса накопились данные о частоте и клинической значимости ряда специфических побочных эффектов и успешно сформировались некоторые мифы. Длительный прием ИПП может обуславливать возникновение гипергастринемии, фокальной гиперплазии эпителия и образование полипов фундальных желез желудка, но не приводит к развитию рака желудка и карциноидных опухолей. Дозозависимая гипергастринемия возникает даже при краткосрочном приеме ИПП (через 5 дней), но не вызывает клинических последствий. Есть данные о связи терапии ИПП с повышенным риском развития госпитальной инфекции, обусловленной *Clostridium difficile*. Это можно объяснить лучшей выживаемостью спор бактерий в ошелоченной среде желудка. Однако согласно результатам специальных метаанализов терапия ИПП повышает риск незначительно. Гипохлоридрия, вызванная приемом ИПП, также является одним из факторов риска развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, но достоверная причинно-следственная связь не установлена. Общим для всего класса ИПП побочным эффектом является гипомагнемия, которая может иметь опасные последствия, такие как судороги, остановка сердца. Дополнительные факторы риска гипомагнемии и время ее появления на фоне терапии ИПП не известны. В связи с этим Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендует контролировать уровень магния крови до и во время длительного приема ИПП, особенно у пациентов, которые принимают лекарства с синергетическим гипомагнемическим эффектом (петлевые, тиазидные диуретики, дигоксин).

Данные о способности ИПП вызывать остеопороз и повышать риск патологических переломов противоречивы. Теоретически к возникновению этих осложнений может приводить конфликт кислотоподавляющего действия ИПП и всасывания кальция, но причинно-следственная связь достоверно не установлена. Таким образом, польза от применения ИПП многократно превышает потенциальные риски. Однако при назначении ИПП для длительного приема клиницистам следует обращать внимание на индивидуальные факторы риска развития перечисленных побочных эффектов.

После лекций профессор Н.В. Харченко любезно согласилась прокомментировать значимость и содержание курса EAGEN.

— Как удалось организовать проведение европейского последилового курса в Киеве?

— Соответствующее решение было принято по договоренности НМАПО им. П.Л. Шупика с EAGEN. Уровень подготовки украинских гастроэнтерологов достаточно высок, но, к сожалению, у большинства из них нет финансовых возможностей посещать курсы EAGEN в европейских странах, где стоимость участия



составляет около 200 евро. Поэтому мы благодарны лекторам за понимание и согласие приехать в Киев, а также спонсору курса, подарившему нашим врачам такую возможность. Иностранцы часто бывают в Украине, но проведение полноценного европейского курса последилового подготовки — это действительно первое событие такого масштаба. В Европе курс обычно собирает по 100-150 врачей. Европейские коллеги были очень удивлены заявленным количеством участников киевского курса — 500 человек. И такое количество мы увидели по факту — в зале не хватало свободных мест. Это говорит о том, что мы идем по правильному пути. Впервые в Украине состоялся последилового курса EAGEN. Но мы также намерены развивать традиционные форматы последилового образования — курсы повышения квалификации на базе кафедры, Национальную школу гастроэнтерологов и гепатологов Украины и новые направления, такие как проекты дистанционного образования в формате видеоконференций. Уже на протяжении 15 лет школа собирает практических специалистов — гастроэнтерологов, диетологов, терапевтов, семейных врачей, хирургов, эндоскопистов и врачей других специальностей из всех областей Украины для получения доступа к новым открытиям и достижениям, результатам последних клинических исследований. С каждым годом количество желающих посетить школу растет, что свидетельствует о высокой заинтересованности украинских клиницистов в повышении уровня знаний и получении актуальной информации. В рамках школы мы проводим анкетирование участников для обеспечения обратной связи: что понравилось или не понравилось в организации мероприятия, какие темы врачи хотели бы обсудить на следующих конференциях.

— Как вы оцениваете научное содержание и практическое значение нынешнего образовательного курса?

— Обычно на курсе EAGEN всесторонне рассматривается одна избранная тема с позиции последних достижений доказательной медицины. Нынешний курс был целиком посвящен кислотозависимым заболеваниям. В лекциях европейских гастроэнтерологов был рассмотрен весь континуум их диагностики и лечения: от терапии ГЭРБ до хирургического лечения осложненных язв. Блестяще реализован принцип междисциплинарности: свою точку зрения представили специалисты терапевтического направления с подготовкой по эндоскопии, а также хирурги. Кстати, за рубежом нет отдельной специальности «эндоскопист» — эндоскопической диагностикой и лечением занимаются гастроэнтерологи и/или хирурги. Мы стремимся, чтобы врач-гастроэнтеролог в нашей стране также владел диагностической ЭФГДС. Квалификационные характеристики врача-гастроэнтеролога первой и высшей категорий уже включают обязательное владение техникой выполнения диагностической эндоскопии.

Таким образом, последилового курса EAGEN для украинских врачей — это уникальная возможность ознакомиться с мировым опытом и заглянуть в будущее гастроэнтерологии.

Подготовил Дмитрий Молчанов

