

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, 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 – 2013)

18-21 мая в г. Орlando (США) состоялась очередная ежегодная гастроэнтерологическая неделя Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) – Digestive Diseases Week – 2013, собравшая вместе около 18 тыс. гастроэнтерологов, эндоскопистов, абдоминальных хирургов и других специалистов из США и большинства стран мира, включая Украину (в работе форума приняли участие пять украинских специалистов). Ниже кратко представлен обзор наиболее весомых достижений гастроэнтерологии, которые были обсуждены в рамках этого наиболее авторитетного в мире гастроэнтерологического форума.

Ахалазия кардии

На заседании «Лечение ахалазии: ботокс, баллон, миотомия или ПОЭМ?» были рассмотрены современные подходы к лечению ахалазии кардии и предложен новый алгоритм ведения больных. Было отмечено, что согласно последней Чикагской классификации (2011) выделяют три типа ахалазии в зависимости от преобладания тех или иных дисмоторных нарушений пищевода, таких как гипертония нижнего пищеводного 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 (Sandhill, USA). Согласно новому алгоритму лечение ахалазии кардии нужно начинать с эндоскопического введения 80-100 ЕД ботулотоксина в область НПС, что сопровождается минимальным риском и занимает мало времени, хотя и оказывает обычно только кратковременный (несколько месяцев) эффект. Вторая терапевтическая опция, также проводимая эндоскопически, – баллонная дилатация пищевода, которая тоже длится непродолжительно, хотя и вызывает больше осложнений. Третий метод лечения – лапароскопическая миотомия, которую рассматривают как золотой стандарт лечения ахалазии. Эта манипуляция демонстрирует самые лучшие результаты (хотя последние исследования показали, что в течение двух лет наблюдения она дает примерно такие же результаты, как и баллонная дилатация), должна проводиться только специально подготовленными хирургами. И, наконец, новый метод лечения ахалазии – пероральная эндоскопическая миотомия (ПОЭМ), которая постоянно совершенствуется и дает результаты, сходные с лапароскопической миотомией. В лечении ахалазии в качестве симптоматических средств также могут применяться препараты различных групп – нитраты (изосорбид), антагонисты кальция (нифедипин и дилтиазем), спазмолитики.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

ГЭРБ по-прежнему остается одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, охватывая, в частности, в США не менее 25% всей популяции. На основании проведенных исследований Nimish B. Vakil и соавт. сообщили о том, что при первичной диагностике ГЭРБ важно использовать соответствующие опросники Reflux Disease Questionnaire. Оказалось, что при обычном сборе анамнеза о наличии изжоги и регургитации (более двух эпизодов в неделю в течение 4 нед) сообщили только 15,7% больных с ГЭРБ,

в то время как при заполнении опросников – до 58,6%. В своем докладе, посвященном новым клиническим рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологии по диагностике и лечению ГЭРБ (2012), профессор D. Kleiman отметил, что предварительный диагноз ГЭРБ должен ставиться на основании типичных симптомов – изжоги и регургитации. Во всех таких случаях рекомендуется проводить начальное эмпирическое лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), а проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не требуется. Она рекомендуется только при наличии тревожных симптомов, у пожилых пациентов, для скрининга пациентов с высоким риском осложнений, при загрудинной боли, предположительно связанной с рефлюксом, и у пациентов, не отвечающих на прием ИПП. При отсутствии симптомов Барретта (ПБ) и отсутствии новых симптомов повторные эндоскопии проводить не рекомендуется. Рутинные биопсии из дистального пищевода для подтверждения диагноза ГЭРБ также не рекомендуются. В отличие от предыдущих рекомендаций, в новом консенсусе отмечено, что манометрия пищевода диагностической роли при ГЭРБ не имеет, и она рекомендуется только для предоперационного обследования больных. В отношении амбулаторного пищевода рН-мониторинга отмечается, что он показан перед проведением эндоскопического или хирургического лечения у пациентов с неэрозивной ГЭРБ как часть дообследования пациентов, рефрактерных к ИПП, а также в ситуациях, когда диагноз ГЭРБ остается под вопросом. Кроме того, он рассматривается в основном как тест, позволяющий оценить ассоциацию симптоматики с наличием рефлюкса. При эндоскопически подтвержденном наличии короткого или длинного сегмента ПБ амбулаторный рН-мониторинг рефлюкса для подтверждения ГЭРБ не требуется.

В новом консенсусе впервые отмечено, что скрининг на инфекцию *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ проводить не рекомендуется, а лечение инфекции *H. pylori* как рутинного метода антирефлюксной терапии не показано. В отношении пациентов с некардиальной болью в груди, предположительно связанной с ГЭРБ, указывается, что до назначения терапии они должны быть дообследованы, причем до гастроэнтерологического обследования (проведения ЭГДС) у таких больных должны быть исключены кардиальные причины боли в груди.

В отношении первичного лечения ГЭРБ в новом консенсусе имеются некоторые изменения. Так, в качестве лечебного метода выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита рекомендуется не 4-недельный, как раньше,

а 8-недельный курс применения ИПП. При этом отмечается, что существенных различий в эффективности различных ИПП при ГЭРБ нет. По данным испанских авторов (Joaquim P. Moraes-Filho с соавт.), пантопразол в дозе 40 мг был таким же эффективным в достижении ремиссии у пациентов с эрозивной ГЭРБ, как и эзомепразол в дозе 40 мг, хотя большее облегчение симптомов через 8 нед лечения наблюдалось в группе пантопразола. Удвоение дозы пантопразола к достоверному увеличению частоты достижения ремиссии не приводило. Традиционные ИПП с замедленным высвобождением для максимального контроля интрагастрального рН должны приниматься строго за 30-60 мин до еды, в то время как новые ИПП с немедленным высвобождением можно более гибко дозировать в зависимости от времени приема пищи. Лечение ИПП должно начинаться с однократного приема препарата утром до завтрака. При недостаточном ответе на однократный прием стандартных доз ИПП можно менять время приема или назначать двойные дозы ИПП, особенно у пациентов с ночными симптомами и расстройством сна. ИПП-неответчики должны быть дообследованы как пациенты с рефрактерной ГЭРБ. У пациентов с частичным ответом на ИПП дополнительный лечебный эффект может оказать назначение ИПП два раза в день или переход на другой ИПП. Результаты проспективного исследования, проведенного Preetika Sinh с соавт., показали, что даже небольшое снижение веса (<5%) приводило к значительному уменьшению симптомов ГЭРБ. У женщин увеличение физической активности также ассоциировалось с улучшением симптоматики ГЭРБ независимо от потери веса. Исследования с применением манометрии высокого разрешения и скинтиграфии, проведенные Wout O. Rohof с соавт., свидетельствуют о том, что сочетанное применение антацидов и альгинатов приводит к более дистальному смещению «кислотного кармана» и достоверно снижает частоту эпизодов рефлюкса по сравнению с применением только антацидов.

Поддерживающее лечение ИПП должно проводиться у больных с ГЭРБ, у которых после отмены ИПП вновь появляются симптомы, а также у пациентов с осложнениями, включая эрозивные эзофагиты и ПБ. У пациентов, требующих длительного приема ИПП, они должны применяться в наименьших эффективных дозах, включая терапию «по требованию» или интермиттирующую терапию. Исследование, проведенное в Японии (Akimoto Nagahara с соавт.), продемонстрировало, что противорецидивное лечение ГЭРБ путем применения эзомепразола 20 мг «по требованию» в течение 6 мес было таким



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

же эффективным в предупреждении рецидивов ГЭРБ и улучшении качества жизни, как и его непрерывный прием. H₂-гистаминоблокаторы могут применяться в качестве варианта поддерживающей терапии у пациентов с неэрозивной ГЭРБ, если они облегчают изжогу. Также их можно назначать на ночь дополнительно к дневному приему ИПП у отдельных пациентов с подтвержденным ночным кислотным прорывом, хотя это может сопровождаться развитием тахифилаксии через несколько недель приема. Лечение ГЭРБ неагрессивными препаратами, включая прокинетики и/или баклофен, у больных с ГЭРБ без дополнительного диагностического обследования проводиться не должно. Сукральфат у беременных пациенток с ГЭРБ никакого лечебного значения не имеет. Впервые в новом консенсусе сделан важный вывод о том, что ИПП у беременных безопасны и могут применяться, если они клинически показаны.

В докладах, посвященных хирургическому лечению ГЭРБ, отмечалось, что оно рассматривается как одна из терапевтических стратегий для длительного лечения ГЭРБ, однако не рекомендуется пациентам, не отвечающим на ИПП. Хирургическое лечение у тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным специально подготовленным хирургом. У всех пациентов с неэрозивной ГЭРБ, у которых планируется хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищеводный рН-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии или склеродермии. Пациентам с ожирением и ГЭРБ, которые нуждаются в хирургическом лечении, также рекомендуется бариатрическая операция, обычно желудочное шунтирование.

Применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернатива медикаментозному или традиционному хирургическому лечению в настоящее время пока рекомендованы быть не могут. В то же время FDA утвердила два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ – установку магнитного кольца (система LINX) в области НПС при его несостоятельности и электрическую стимуляцию НПС с помощью специальной системы EndoStim. Проспективное мультицентровое исследование (Philip O. Katz с соавт.) показало, что лапароскопическая установка магнитного устройства (LINX Reflux Management System, Torax Medical) в область НПС приводила к исчезновению экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ у 88% больных

Продолжение на стр. 8.

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

Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 5.

в течение первого года, 88 и 90% – в течение второго и третьего года, а также к выраженному улучшению качества жизни и прекращению приема ИПП – у 84% пациентов. Такой побочный эффект, как дисфагия, наблюдался только у 13% больных, а эндоскопическая дилатация потребовалась лишь у 3,5% лиц. Завершившиеся в США в декабре 2012 года исследования системы электрической стимуляции НПС EndoStim показали, что установка такой системы позволила добиться значительного улучшения со стороны рефлюксной симптоматики у 77% больных, вплоть до отмены ИПП, которая сохранялась в течение года и более.

Применение нового метода идентификации орофарингеального рефлюкса с использованием Restech pH-датчика показало его преимущество в выявлении экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ по сравнению с беспроводной капсулой Браво (Nimish B. Vakil). Группа авторов из Италии (Nicola de Bortoli и соавт.) изучила информативность нового неинвазивного теста (определение уровня пепсина в слюне/мокроте) в диагностике неэрозивной ГЭРБ и показала его высокую корреляцию с результатами импеданс-pH-мониторинга, а также преимущества в простоте выполнения, стоимости и безопасности. Японские исследователи (Hirohiko Shinkai и соавт.) предложили новый неинвазивный 13С-дыхательный тест с карбонатом кальция, который с эффективностью может применяться как для определения уровня кислотности желудка, так и оценки антисекреторного эффекта ИПП.

Несколько докладов было посвящено рефрактерной ГЭРБ. В частности, известный специалист по этой проблеме Р. Фасс отметил, что первым шагом ведения больных с рефрактерной ГЭРБ должна быть оптимизация ИПП-терапии. По данным АГА, 38% больных с ГЭРБ, принимающих ИПП, отмечают резидуальные симптомы, а 50% дополнительно принимают антацидные препараты. Итальянские гастроэнтерологи (Francesco di Mario и соавт.) предложили в качестве неинвазивных маркеров идентификации неотвечивших на ИПП у больных с ГЭРБ (что наблюдается в 20-30% случаев) использовать определение уровней сывороточного пепсиногена и гастрин-17 (в таких случаях они значительно снижены). По данным Peter J. Kahrilas и соавт., в качестве предикторов плохой эффективности ИПП у больных ГЭРБ и плохого заживления эзофагита в течение 8 нед можно считать изначальное наличие рефлюкс-эзофагита ст. А, частой регургитации и значительного снижения качества жизни (наличие расстройств сна и др.). Всем больным с рефрактерной ГЭРБ обязательно должна быть проведена ЭГДС для исключения других причин изжоги и диспепсических симптомов. Пациенты с экстраэзофагеальными симптомами ГЭРБ, не отвечающие на ИПП-терапию, должны быть тщательно дообследованы соответствующими специалистами, такими как ЛОР-врач, пульмонолог, аллерголог. Пациенты с рефрактерной ГЭРБ и негативными данными ЭГДС (при типичной симптоматике) либо дообследованные другими специалистами

(при экстраэзофагеальных симптомах) должны пройти амбулаторный пищеводный pH-мониторинг. Рефлюкс-мониторинг вне приема ИПП может проводиться любым методом (pH- или импеданс-pH-мониторинг). Тестирование на фоне приема ИПП для исключения некислотных рефлюксов может проводиться только путем импеданс-pH-мониторинга. У пациентов с негативными данными импеданс-pH-мониторинга редко наблюдается ГЭРБ, и ИПП-терапия у них должна быть прекращена. У рефрактерных пациентов с объективно подтвержденным рефлюксом как причиной симптомов должны рассматриваться другие дополнительные методы лечения, такие как хирургия или применение ингибиторов спонтанных релаксаций НПС. В своем исследовании Emidio Scarpellini и соавт. продемонстрировали, что ГАВА-В-агонист баклофен, хотя и не уменьшает протяженность «кислотного кармана» у больных ГЭРБ (что ранее было продемонстрировано на здоровых добровольцах), повышает постпрандиальное давление НПС и существенно уменьшает симптоматику. В случаях рефрактерной ГЭРБ вследствие наличия некислотного рефлюкса эффект могут оказывать также бетанехол, прокинетики (домперидон, метоклопрамид), трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Andreas J. Smout I и соавт. показали, что новый кишечный прокинетики пруклоприд, эффективный для лечения запоров, также ускоряет опорожнение желудка и уменьшает кислотную экспозицию в пищеводе, в связи с чем в перспективе может применяться и в лечении ГЭРБ.

Пищевод Барретта

На пленарное заседание был вынесен доклад Prateek Sharma – ведущего в мире специалиста по ПБ, который назывался «Пищевод Барретта: хирургия, абляция или игнорирование?». Как отметил докладчик, ответ на эти вопросы затрагивает сразу все три аспекта. Если у пациентов отмечается только небольшая неровность Z-линии, они обычно не имеют ПБ и в этом случае оправдана выжидательная тактика. Согласно недавно проведенному Датскому популяционному исследованию, ПБ без дисплазии прогрессирует в рак с частотой примерно 0,12% в год (то есть, 1 на 800 пациентов в год), поэтому такие пациенты должны только периодически наблюдаться, причем риск прогрессии по мере увеличения сроков наблюдения снижается. Пациенты с дисплазией низкой степени (ДНС) также могут только наблюдаться, хотя этот диагноз, как и диагноз кишечной метаплазии, является весьма проблематичным. Отмечалось, что по данным только одной эндоскопии с биопсией диагноз кишечной метаплазии ставится ошибочно примерно у 20% больных. При повторных ЭГДС с множественными биопсиями он не подтверждается. По данным голландских исследователей (Cuijvers и соавт.), из 147 пациентов, у которых первично был поставлен диагноз ПБ с ДНС, при повторном исследовании 75% больных были классифицированы как пациенты с ПБ без дисплазии. Аналогичное исследование в США (Wani и соавт.) показало, что из 210 больных с ПБ,

у которых ДНС была первоначально диагностирована в экспертном центре, при последующих исследованиях в 32% случаев она не определялась. В настоящее время наличие ДНС не рассматривается как значимый фактор риска аденокарциномы пищевода (АП), поскольку этот риск сопоставим с риском у больных с ПБ без дисплазии. Протяженность ПБ (больше или меньше 3 см) в настоящее время в качестве значимого фактора АП также не рассматривается. Существенно большее значение имеет возраст и курение. И, наконец, у больных с дисплазией высокой степени или ранней АП должна проводиться абляция ПБ (чаще всего – радиочастотная абляция или эндоскопическая резекция/диссекция слизистой) либо хирургическое лечение, после которых пациент все равно должен обязательно наблюдаться в отношении нередких рецидивов. Прием аспирина, статинов и ИПП снижает риск развития АП. Результаты исследования, представленного Linda C. Cummings с соавт., показали, что применение витамина D в течение 12 нед у двух из трех больных с ПБ приводило к переходу дисплазии высокой степени в ДНС, что требует дальнейшего изучения.

Эозинофильные эзофагиты

Для диагностики эозинофильного эзофагита и его разграничения от ГЭРБ предложен новый минимально инвазивный пищеводный тест с применением специального нейлонового шнура, который при проглатывании абсорбирует на себе внутрипросветные биомаркеры эозинофильного воспаления – эозинофильный нейротоксин, эозинофильный катионный протеин и главный основной протеин (N. Furuta). Jan Martinek и соавт. сообщили о том, что значительная часть больных эозинофильным эзофагитом, не имеющих ГЭРБ, хорошо отвечают на применение ИПП, что предполагает их возможное дополнительное влияние на аллергическую составляющую воспаления в пищеводе. По данным Shikha Mangla и соавт., ИПП должны обязательно входить в первую линию лечения эозинофильных эзофагитов. Наиболее эффективны они при наличии абдоминальной боли и эндоскопически подтвержденных эрозивно-язвенных изменений, в то время как при преобладании дисфагии их эффективность ниже. Исследование, проведенное Alain Schoerfer и соавт., показало, что применение топических стероидов ассоциировалось с полной резолуцией симптоматики и выраженным снижением гистологической и эндоскопической активности, хотя существенно не влияло на эозинофилию периферической крови и частоту рецидивов, возникающих у 90% больных. Чаще всего применяются ингаляторы с флутиказоном или будезонидом, причем спрей (после 2-4 нажатий) не ингалируется, а проглатывается, после чего пациент в течение 30 мин не должен принимать пищу. По данным группы исследователей (Nirmala Gonsalves и соавт.), элиминационная диета с исключением четырех продуктов (молоко, соя, пшеница, яйца) была эффективной у подавляющего числа взрослых и детей с эозинофильным эзофагитом, оказывая симптоматический эффект у 81% больных и гистопатологическое улучшение или излечение у 78% больных.

Эффективность и безопасность ИПП

По-прежнему продолжаются дебаты в отношении безопасности ИПП. В обобщающем докладе Yu-Xiao Yang отметил, что такие возможные побочные эффекты ИПП, как повышение риска инфаркта миокарда (при сочетании приеме с клопидогрелем), рака желудка и кишечника,

инфекций, нарушений всасывания витамина В₁₂ и некоторых минералов (Ca, Mg, Fe), остеопороза и патологических переломов бедра, а также некоторых других, могут потенциально проявляться в основном при длительном применении и/или применении высоких доз ИПП. Для минимизации риска появления побочных эффектов ИПП необходимо принимать строго по показаниям, желательно – в наименьших эффективных дозах, длительный непрерывный прием по возможности заменять приемом по требованию, периодически пересматривая показания для их применения. Ни один из потенциальных побочных эффектов не является противопоказанием для использования ИПП, если они показаны. Поскольку ИПП несколько повышают риск остеопороза и переломов бедра, то при наличии других факторов риска (предшествующий остеопороз и переломы, снижение уровня витамина В₁₂) рекомендуется употреблять продукты, богатые кальцием, либо принимать пищевые добавки, содержащие Ca и витамин D. И, наконец, Saga Johansson с соавт. представила систематический обзор 68 обсервационных исследований, посвященных клиническим последствиям совместного применения ИПП и клопидогреля, который не подтвердил, что такое сочетание препаратов (включая омепразол и эзомепразол) приводит к повышенной частоте нежелательных кардиоваскулярных осложнений.

Язвенные кровотечения

После эффективного первичного эндоскопического гемостаза пациентам, у которых было активное кровотечение, имеется видимый сосуд или тромб в дне язвы, необходимо болюсно ввести 80 мг ИПП, а затем в течение 72 ч длительно непрерывно вводить ИПП в дозе 8 мг/ч. Пациентам с чистым дном язвы или только пигментным пятном можно назначать стандартные дозы ИПП перорально. Повторная обзорная эндоскопия при отсутствии клинических признаков рецидива кровотечения не рекомендуется. Эндоскопический гемостаз проводится при наличии признаков высокого риска. Проводить монотерапию путем обкалывания кровоточащей язвы адреналином не рекомендуется ввиду низкой эффективности. Если первичный гемостаз осуществляется с помощью диатермокоагуляции или склерозирования, то повторный гемостаз следует проводить только с помощью клипирования. Если после двух процедур эндоскопического гемостаза отмечается рецидив кровотечения, то это является показанием к оперативному лечению или транскатетерной эмболизации.

Лечение инфекции *Helicobacter pylori* (Hp)

Группа испанских исследователей (Javier Molina-Infante и соавт.) установила, что при высокой резистентности к кларитромицину ($\geq 20\%$), снижении уровня эрадикации $\leq 80\%$ в результате 10-дневной последовательной терапии и $< 90\%$ в результате 10-дневной сопутствующей (со-comitant) терапии четырехкратное повышение доз ИПП и удлинение терапии до 14 дней повышает эффективность эрадикации Hp-инфекции на 5-10%. В проспективном мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с участием 327 пациентов они показали, что при проведении гибридной терапии (омепразол 40 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, дополнительно финальные 7 дней – кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + метронидазол/тинидазол 500 мг дважды в день) или сопутствующей терапии (прием всех четырех препаратов одновременно в течение 14 дней) уровень

эрадикации *Нр* составил соответственно 91 и 95%, хотя побочные эффекты в среднем отмечались соответственно у 45 и 54% больных. В то же время группа исследователей из Сингапура (Tiing Leong Ang, Kwong и соавт.) показала, что в стране с низкой кларитромицин-резистентностью эффективность как стандартной тройной, так и последовательной и сопутствующей схем терапии, применяющихся в качестве первой линии лечения, была высокой и превышала 90%.

Giulia Fiorini, Nimish V. Vakil и Luigi Gatta представили ситетический обзор и метаанализ 38 РКИ относительно эффективности последовательной терапии. Было показано, что общий уровень эрадикации *Нр* при применении последовательной терапии находится на уровне 84,1% (95% доверительный интервал 81,6–86,4). Последовательное лечение было эффективнее стандартной 7- и 10-дневной, но не 14-дневной тройной терапии, сопоставимой с результатами четвертной висмутсодержащей терапии или сопутствующей терапии без препаратов висмута. Другие исследователи (Javier P. Gisbert и соавт.) представили результаты метаанализа 35 РКИ, посвященных эффективности второй линии терапии. Было показано, что после неудачи стандартной тройной терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин) лучшим методом второй линии является 10-дневное лечение ИПП + амоксициллин + метронидазол или ИПП + левофлоксацин + амоксициллин. После неудачи вышеуказанных двух линий лечения лучшим методом терапии спасения является четвертная висмутсодержащая терапия. Даже после трех неудачных курсов лечения может эмпирически применяться четвертый режим – рифабутин 150 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки + ИПП в стандартных дозах дважды в день, демонстрирующий 50% эффективность. По данным корейских авторов (Nayoung Kim и соавт.), уровень реинфекции *Нр* после второго удачного курса терапии в течение 4 лет составил от 3,1 до 4,8% в год.

Kadir Demir и соавт. сообщили о том, что эффективность эрадикации *Нр* зависит от CYP2C19-генотипа, в частности у быстрых, промежуточных и медленных метаболизаторов ее уровень составил соответственно 64,7, 79,4 и 100% и не зависел от применяемого ИПП (рабепразол или пантопризол). В то же время исследователи из Таиланда (Sanchai Prasertretmanee и соавт.) в двух проспективных исследованиях показали, что тройная терапия, включающая четвертные дозы ИПП (лансопризол 60 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1 г 2 раза в день) и пролонгированный кларитромицин (1 г), обуславливала 100% эрадикацию независимо от CYP2C19-генотипа. Также было показано, что язвенные кровотечения достоверно чаще возникали у быстрых метаболизаторов ИПП, чем у промежуточных или медленных.

Японские авторы показали, что эффективность стандартной тройной терапии четко зависит от схемы дозирования амоксициллина и ИПП. Так, Takahisa Furuta и соавт. сообщили, что при применении в составе тройной терапии амоксициллина в дозах 750 мг дважды, 500 мг трижды или 500 мг 4 раза в день уровень эрадикации составил соответственно 82,1, 96,0 и 100%. Таким образом, трех- или четырехкратный прием эквивалентных доз амоксициллина достоверно повышает эффективность стандартной тройной терапии по сравнению с применяющимся сейчас 2-кратным его приемом. В другом исследовании (Mitsushige Sugimoto и соавт.) авторы показали, что применение в составе стандартной тройной терапии рабепразола по 10 мг 4 раза в день у быстрых метаболизаторов позволяет удерживать pH >4 в желудке

в течение 24 ч и достоверно повышает эффективность эрадикации (более 95%), включая рефрактерных пациентов. Итальянские авторы (Ruggiero Francavilla и соавт.) представили результаты своего исследования, в котором новый пробиотик, содержащий два штамма *L. reuteri* (DSM 17938 и ATCC PTA 6475), снижал количество *Нр*, подавлял *Нр*-ассоциированное воспаление и побочные эффекты антибиотиков. Добавление этого пробиотика к стандартной тройной терапии позволило повысить эффективность эрадикации *Нр* на 9,1% и уменьшить число побочных эффектов на 20,5%.

Несколько докладов были посвящены эпидемиологии *Нр*-инфекции. В частности, группа исследователей из Японии (Tomoo Kamada и соавт.) установила, что с 1970 по 2010 год в Японии частота инфицирования *Нр* и кишечной метаплазии в желудке снизились соответственно в 2 и 4 раза, что предполагает дальнейшее снижение заболеваемости раком желудка в этой стране. Польские исследователи (Aneta Targosz и соавт.) обнаружили ДНК *Нр* (но не живые микроорганизмы *Нр*) в образцах муниципальной водопроводной воды (причем их наличие зависело от времени года) и предположили, что последняя может выступать в качестве естественного резервуара *Нр*. Группа американских исследователей (Joel H. Rubenstein и соавт.) сообщила о том, что *Нр*-инфекция, в частности ее *СаgА*-штаммы, связана с ПБ обратной корреляционной связью, хотя не обнаружила такой связи с симптомами ГЭРБ и наличием рефлюкс-эзофагита. Maurício N. Salicrú и соавт. выявили достоверно более низкую частоту *Нр*-инфекции у больных с гастропарезом и предположили, что это может быть связано со стазом и рефлюксом желчи в желудок.

Функциональная диспепсия (ФД)

Cynthia K. Cheung и соавт. показали, что у больных с ФД и постпрандиальным дистресс-синдромом снижен уровень постпрандиального серотонина. Применение эзомерпазола повышает его уровень и снижает ощущение тошноты, что может объяснять эффективность ИПП у существенной части больных с ФД. Эти же авторы показали, что у больных с ФД нарушена регуляция выделения грелина и системы транспорта серотонина, а их модуляция может рассматриваться как перспективные методы лечения ФД. Группа итальянских авторов (Francesco di Mario и соавт.) представила результаты 15-летнего наблюдения за больными с ФД после удачной эрадикации *Нр*-инфекции, которые свидетельствуют о том, что в 75% случаев симптомы ФД продолжают рецидивировать. Другие итальянские исследователи (Andrea Lisotti и соавт.) сообщили об эффективности при ФД средиземноморской диеты, которая в течение 8 нед значительно снижала симптомы постпрандиального дистресс-синдрома (тошноту, чувство переполнения), хотя при этом скорость опорожнения желудка не менялась.

Синдром раздраженной кишки (СРК)

В качестве потенциальных причин СРК рассматриваются перенесенный острый гастроэнтерит (риск повышается в 9–10 раз), генетическая предрасположенность (TLR9 – rs352139, P545P, rs5743836, – T1237C; CDH1 – rs16260, –C160A; IL-6 – rs1800795, –G174C), хронический стресс (неблагоприятные жизненные события, злоупотребления в возрасте до 18 лет), кишечный дисбиоз с преобладанием Firmicutes, Faecalobacterium, Blautia и уменьшением количества Bacteroidetes, пищевая непереносимость. В рамках заседания «Пищевая непереносимость и пищевая аллергия при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР)» подробно рассматривалась роль

пищи при СРК и других ФГИР. Было отмечено, что пища и ФГИР между собой тесно связаны, и эта связь может в значительной мере осуществляться через кишечную микробиоту. Различная еда может модифицировать кишечную микробиоту, которая, в свою очередь, может модифицировать течение ФГИР. Установлено, что при СРК признаки кишечного дисбиоза выявляются как в просвете кишки, так и на поверхности слизистой. Этот дисбиоз ассоциируется с болью и метеоризмом вследствие повышенной ферментации, а также с другими симптомами. В последних РКИ было показано, что некоторые пробиотики могут напрямую воздействовать на микробиоту и улучшать симптоматику при СРК. Один из последних метаанализов показал, что различные популяции пациентов по-разному отвечают на разные пробиотики. Поэтому сейчас на повестке дня стоит задача установить подгруппы пациентов с СРК, у которых те или иные пробиотики по-настоящему эффективны. Продукты FODMAP (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы) после прохождения через тонкую кишку подвергаются ферментации с высвобождением в толстом кишечнике большого количества жидкости и газа, что приводит к растяжению кишки и у больных с СРК и гиперчувствительным кишечником вызывает боль и расстройства стула. Диета с низким содержанием FODMAP является эффективной стратегией для большинства пациентов с СРК, успешно уменьшая симптоматику более чем у 2/3 больных (68%). Кроме того, большую роль при СРК имеет пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Так, в недавнем большом шведском исследовании было показано, что 84% с СРК отмечают появление симптомов, ассоциируемых по меньшей мере с одним пищевым продуктом. Чаще всего проблемы возникают после употребления яблок, слив, молочных продуктов, бобовых и клетчатки. Многие больные с СРК имеют повышенную чувствительность к глютену при отсутствии целиакии, а также непереносимость лактозы или фруктозы. В связи с этим современные клинические рекомендации по ведению больных с СРК предусматривают проведение скрининга на целиакию и лактазную недостаточность.

В лечении СРК с запором могут применяться пищевые волокна, простые слабительные, новые кишечные секретогены (любипростон, линаклотид), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (СИОЗС/СИОЗН), психотерапия и гипнотерапия. В лечении СРК с диареей обычно применяются лоперамид, алосетрон, спазмолитики, малые дозы трициклических антидепрессантов, рифаксимин, СИОЗС/СИОЗН, психотерапия и гипнотерапия, при наличии выраженных психосоциальных симптомов – высокие дозы трициклических антидепрессантов. Большинству больных помогает модификация диеты, в частности безлактозная диета при непереносимости молочных продуктов, элиминационная диета при непереносимости определенных продуктов, аглютиновая диета при глютеносенситивности в отсутствие целиакии, диета FODMAPS (ограничение или исключение ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов оказывается эффективным примерно у 68% больных). Наиболее эффективным методом лечения СРК на сегодняшний день является гипнотерапия (показатель NNT=2), которая эффективна в 85% случаев, рефрактерных к другим видам лечения, эффект которой может сохраняться до 3 лет, а при поддерживающей психотерапии – до 5 лет и более (Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P.), а также

когнитивно-поведенческая терапия (NNT=3, эффективность – 50%, длительный эффект может сохраняться до 4 лет).

Max J. Schmulson и соавт. показали, что, несмотря на высокий уровень плацебо-эффекта (40% и выше) у больных с невоспалительным СРК, он значительно ниже у больных с постинфекционным СРК и генотипом GG at +396 (rs2227307). У таких пациентов достоверно более высокий клинический эффект (70,5%) отмечался при сочетанном приеме пинаверия бромид и симетикона, чем при применении плацебо, а также был достоверно выше, чем у больных с невоспалительным фенотипом СРК. По данным Mauro Bafutto и соавт., полученным в проспективном мультицентровом исследовании, прием месаламина (по 800 мг 3 раза в сутки в течение 90 дней) достоверно улучшал симптоматику у больных СРК с диареей. При проведении дифференциальной диагностики СРК с микроскопическими колитами в пользу последних обычно свидетельствуют возраст старше 50 лет, потеря веса, отсутствие абдоминальной боли, прием новых препаратов и какие-либо аутоиммунные расстройства (особенно характерны для коллагенозного колита). Длительный прием ИПП согласно докладу Pardha Devaki и соавт., основанный на данных последнего метаанализа пяти перекрестных исследований, не ассоциировался с повышением риска развития микроскопического колита.

Нарушение кишечной микробиоты

Общая популяция бактерий в кишечнике насчитывает около 100 триллионов микроорганизмов, входящих в 500–1000 различных видов, составляющих около 60% всей фекальной биомассы. Большинство бактерий в кишечнике взрослого человека не являются спорообразующими анаэробами, среди них преобладают *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., а также различные грамположительные кокки. В меньших количествах присутствуют *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, метан- и сульфатредуцирующие бактерии. Кишечная микрофлора оказывает важное влияние на структуру, физиологию, биохимию, иммунологию, кровоснабжение, генную экспрессию, нейромоторную функцию кишки. Дисбиотические нарушения играют важную роль при таких заболеваниях, как псевдомембранозный колит, СРК, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром избыточного бактериального роста, дивертикулярная болезнь. В настоящее время проведено более 700 РКИ, в которых изучалась роль пробиотических штаммов в улучшении течения ВЗК, диарей, запоров, вагинитов, СРК, атопического дерматита, сепсиса, пищевой аллергии, болезней печени, панкреатитов, ожирения и метаболического синдрома. Кишечные патогены оказывают на микробиоту различные эффекты. Так, факультативная анаэробная популяция *E. coli* при бактериальных и вирусных гастроэнтеритах резко увеличивается, а при лямблиозе почти полностью исчезает.

В настоящее время подходы к диагностике нарушений кишечной микробиоты коренным образом изменились, поскольку стали применяться молекулярные методы, в первую очередь – 16s rPHK-секвенирование. Проведенные исследования показывают, что пробиотики могут модулировать системный и местный ответ слизистой кишки, иммунной системы, улучшать кишечную барьерную функцию, изменять кишечную флору и оказывают выраженные метаболические эффекты. Пероральное введение комбинированного пробиотика VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus*

Продолжение на стр. 10.

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

Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 5.

Plantarum, Lactobacillus Acidophilus и Lactobacillus Delbrueckii), а также подвидов Bulgaricus, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus и salivarius в эксперименте нормализовывало барьерную функцию кишки при ВЗК. Системный обзор и метаанализ девяти РКИ, включивший 575 больных с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и 315 пациентов контроля, проведенный Mikram Jafri и соавт., показал, что пробиотики являются эффективными как в лечении обострений и индукции ремиссии НЯК, так и в предупреждении его рецидивов. Прием пробиотиков в течение 2,5 мес индуцировал ремиссию у 53% больных (в группе контроля – 30%). По данным Christopher D. Paskey, применение пробиотика VSL#3 может быть полезным в предупреждении развития и лечении радиационного колита. По данным итальянских гастроэнтерологов (Sabrina Cirigliani и соавт.), пробиотик VSL#3 также способен уменьшать повреждение тонкой кишки, вызванное индометацином и, таким образом, может применяться для превенции НПВП-ИПП-энтеропатий.

Инфекция *C. difficile*

Наиболее эффективным антибиотиком в лечении инфекции *C. difficile* является фидаксомицин. Одним из новых «старых» методов (впервые он был применен еще в 1958 году при лечении тяжелого псевдомембранозного колита) является трансплантация кишечной микрофлоры (ТКМ). По данным Olga C. Aroniadis, проведение ТКМ оказалось эффективным у 84 и 92% больных с тяжелой или осложненной инфекцией *Clostridium difficile* соответственно после первой или повторной процедуры. В настоящее время ТКМ рассматривается как наиболее эффективный метод лечения тяжелой или осложненной инфекции *C. difficile*, в 75% она проводится с помощью колоноскопии или высокой ретенционной клизмы (эффективность более 90%), в 25% – с помощью назогастрального зонда или ЭГДС (эффективность – около 80%).

Воспалительные заболевания кишечника

Монотерапия ВЗК при помощи биологических агентов оставляет желать лучшего. Так, при НЯК применение инфликсимаба приводит к заживлению только в 33%, адалимумаба – в 24%, цертузумаба – в 11,5% случаев. Применение инфликсимаба в виде монотерапии приводило к ремиссии у 44% пациентов с болезнью Крона, тогда как комбинированная терапия инфликсимабом и азатиоприном повышала этот процент до 56,8%. В ближайшее время на рынок выйдут новые биологические агенты, показавшие свою эффективность при НЯК (голимумаб индуцировал ремиссию у 44% больных НЯК, ведолизумаб, тофациитиниб) и болезни Крона (ведолизумаб, устекинумаб).

В настоящее время парадигма лечения ВЗК изменилась. Если раньше превалировала стратегия лечения step-up, при которой препараты назначались последовательно от менее сильных (месалазин и аналоги) до более сильных (кортикостероиды, иммуносупрессанты и антагонисты TNF- α), то сейчас стандартом лечения ВЗК стала комбинированная терапия. Ее суть заключается в том, что после стратификации риска больные

с наихудшим прогнозом должны сразу получать наиболее эффективную терапию, заключающуюся в комбинации антагонистов TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб и др.) и традиционных иммуносупрессантов (азатиоприн или метотрексат). Как подчеркивалось на симпозиуме «Антагонисты TNF- α : 20 лет спустя», последние Кокрановские обзоры свидетельствуют о том, что именно этот подход является наиболее эффективным в лечении НЯК и болезни Крона. Кроме того, подчеркивалось, что риск инфекций и развития рака при комбинированной терапии не отличается от такового при проведении обычной монотерапии иммуносупрессантами. Одним из основных препятствий на пути широкого применения комбинированной терапии, к сожалению, является высокая стоимость лечения. В этом году для индукции и поддержания ремиссии НЯК были также утверждены пролонгированный будесонид ММХ (в дозе 9 мг/сут индуцировал ремиссию у 17,9% больных) и адалимумаб (Хумира).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

В рамках симпозиума «Терапевтические подходы при НАЖБП» отмечалось, что риск-факторами для прогрессии НАЖБП в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени или гепатоцеллюлярный рак являются возраст старше 50 лет, этнические особенности (чаще у мексиканских американцев), быстрый набор веса и ожирение, инсулинорезистентность и диабет. Тем не менее пациенты с НАЖБП чаще (в 25% случаев) умирают вследствие сердечно-сосудистой патологии, чем от заболевания печени (в 13% случаев). НАЖБП является причиной гепатоцеллюлярного рака примерно в 13% случаев, причем риск увеличивается у мужчин в возрасте после 50 лет. Основой терапии НАЖБП является модификация образа жизни (снижение веса, физические упражнения, потребление здоровой пищи, здоровый сон). Так, потеря 9-10% массы тела способна улучшить гистологическую картину при НАСГ, а физические упражнения достоверно снижают риск сердечно-сосудистой патологии и диабета. Говоря о возможностях медикаментозного лечения, следует сказать, что в последние годы тестировалось достаточно большое количество препаратов – метформин, пиоглитазон, орлистат, римонабант, лозартан и телмисартан, статины и фибраты, витамин Е, урсодезоксихолевая кислота. Из всех перечисленных только витамин Е продемонстрировал значительное преимущество при НАСГ по сравнению с плацебо, остальные были мало-, неэффективными или небезопасными. Тем не менее, учитывая высокий сердечно-сосудистый риск, все больные с НАЖБП, имеющие сопутствующую патологию (ожирение, диабет, метаболический синдром, дислипидемию), должны получать агрессивную гиполлипидемическую терапию и избегать употребления алкоголя. Сравнительно новым методом лечения НАЖБП и НАСГ, который продемонстрировал впечатляющие результаты, является бариатрическая хирургия. Последний кокрановский обзор 21 проспективного или ретроспективного когортного исследования показал, что бариатрическая хирургия значительно уменьшает стеатоз и воспаление при НАСГ, а четыре из этих испытаний

продемонстрировали достоверную регрессию фиброза.

Хронический гепатит С

В настоящее время в мире насчитывается около 170 млн больных с хроническим гепатитом С. Стандартом лечения в течение последних 10 лет была двойная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, эффективность которой зависела от генотипа вируса, этнической принадлежности, факторов хозяина, таких как полиморфизм IL28B. Дальнейшее понимание молекулярной вирусологии HCV привело к созданию новых противовирусных препаратов, основными мишенями которых стали специфические энзимы репликации вируса – ингибиторы протеазы NS3, комплексные ингибиторы репликации NS5A и ингибиторы полимеразы NS5B. Два ингибитора протеазы NS3 первого поколения – телпревир (Инсивек, Vertex) и боцепревир (Виктрелис, MSD) были одобрены FDA для лечения больных с генотипом 1 HCV в составе тройной терапии с пегинтерфероном и рибавирином еще в 2011 году. Проведенные РКИ (ADVANCE, SPRINT-2) показали, что частота устойчивого вирусологического ответа при применении телпревира и боцепревира у лиц с генотипом 1 HCV повысилась до 70-80%. Поэтому постепенно стандартом терапии начинает становиться тройная терапия пегинтерферон + рибавирин + телпревир или боцепревир, позволяющая добиваться устойчивого вирусологического ответа у 70-80% первичных больных даже с неблагоприятным 1b-генотипом вируса С. К сожалению, их широкое применение ограничивает высокая стоимость терапии, которая для боцепревира (25 тыс. долл. на 24 нед) существенно ниже, чем для телпревира (55 тыс. долл. на 12 нед). Дальнейшие перспективы связаны с выходом на рынок противовирусных препаратов прямого действия, которые уже показали свою эффективность в безинтерферонных схемах терапии при всех генотипах вируса гепатита С в $\geq 90\%$ случаев. В конце 2013 года ожидается выход на рынок софосбувира и симепревира, в 2014-2015 гг. – фалдапревира и других препаратов, которые обладают прекрасной переносимостью и дают небольшое число побочных эффектов. Считается, что выход этих препаратов следует в первую очередь ожидать больным с фиброзом F0-2, пациентам с предыдущим неудачным лечением или плохо переносящим классическую терапию, пациентам с циррозом печени, особенно с явлениями портальной гипертензии, гипоальбуминемии и тромбоцитопении.

Аутоиммунный гепатит (АИГ)

В настоящее время пересмотрены критерии ремиссии АИГ. Считается, что в качестве ее основного критерия следует рассматривать нормализацию уровня АЛТ. Показано, что будесонид в виде монотерапии или в сочетании с азатиоприном достоверно эффективнее преднизолона и имеет преимущество в лечении АИГ при отсутствии цирроза. После достижения ремиссии пациент должен продолжать поддерживающее лечение, хотя его продолжительность до сих пор не определена.

Заболевания поджелудочной железы

Важным фактором прогрессии хронического панкреатита (ХП), кроме алкоголя, является курение. В докладе испанских авторов (Margarita Castineira и соавт.) было представлено, что никотин в концентрации 0,1 мг/мл и выше индуцировал клеточную смерть и уменьшал пролиферацию панкреатических звездчатых клеток, однако его сочетание с алкоголем, наоборот, усиливало миграцию последних и стимулировало фиброгенез. Диагностика ХП попрежнему остается затруднительной и

проблематичной, особенно на ранних стадиях. Кроме непосредственного диагноза ХП, во всех случаях желательна установка его этиологии, поскольку это влияет на выбор лечения, его исходы и прогноз. По последним данным, представленным Amitasha Sinha с соавт. на основании морфологического исследования более 1400 больных ХП в США, большая часть всех ХП (75%) приходится на панкреатит мелких протоков, который на ранних стадиях даже с помощью эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ) диагностируется только в 62% случаев. Согласно результатам последнего исследования, представленного Barham K. Abu Dayyeh с соавт., у таких больных в панкреатическом соке, полученном во время эндоскопического функционального теста, значительно повышен уровень простатогландина E₂, а его определение с помощью ЭУЗИ позволяет повысить информативность диагностики ХП с 62 до 72%. Эти данные позволяют предполагать потенциальную пользу ингибиторов циклооксигеназы-2 в предупреждении прогрессирования ХП на ранних стадиях. Во всех случаях для подтверждения ХП также желательна определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. Rajveer Hundal и соавт. предложили новый метод идентификации мальабсорбции жира, заключающийся в выявлении сниженного сывороточного уровня витамина А (ретино-эстеров), что значительно проще и дешевле, чем определение фекальной экскреции жира в течение трех суток.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) для диагностики ХП категорически не используется, она применяется только для проведения терапевтических вмешательств, таких как папиллосфинктеротомия и/или стентирование протока ПЖ (стенты устанавливаются временно, на несколько месяцев, точное время пока не определено). На симпозиуме «Пост-ЭРХПГ-панкреатиты: превенция и терапия спасения» обсуждались различные методы, снижающие вероятность развития после этой процедуры острых панкреатитов, что обычно отмечается в 5-10% случаев. В качестве таковых предлагают применение аллопуринола, ректальное введение индометацина или комбинацию ректального введения индометацина с сублингвальным применением нитратов. Кроме того, риск развития панкреатитов уменьшается, если во время процедуры и сразу после нее проводить агрессивную инфузионную терапию. На смену ЭРХПГ пришли более специфичные методы диагностики, такие как ЭУЗИ (при возможности – с биопсией, которая, однако, обладает невысокой чувствительностью), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эластография. Так, Enrique Dominguez-Munoz в своем докладе сообщил, что эндосонографическая эластография позволяет количественно оценить степень фиброза поджелудочной железы и в зависимости от этих результатов прогнозировать степень ее внешнесекреторной недостаточности и необходимость назначения заместительной ферментной терапии. По данным японских авторов (Yoko Abe и соавт.), ЭУЗИ с эластографией является также чувствительным методом диагностики очагового панкреатического фиброза. Soren S. Olesen с соавт. представили результаты исследования, в котором показали, что применение прегабалина (150-300 мг 2 раза в сутки) является эффективным методом лечения болевых ХП, снижающим интенсивность боли примерно на 32%. Английские авторы (Frank J. Sargey) сообщили, что регулярный прием статинов снижает риск развития панкреатического рака у курящих мужчин.