

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **И.Н. Скрипник**, д.м.н., професор, **В.В. Харченко**, д.м.н., **И.Я. Лопух**, к.м.н., **Н.Д. Опанасюк**, к.м.н., **С.В. Музыка**, **Д.Т. Джанелидзе**

## Обзор материалов 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической недели

**11-16 октября 2013 г. в столице Германии Берлине состоялась 21-я ежегодная Европейская гастроэнтерологическая неделя (United European Gastroenterology Week, UEGW-2013). В работе этого крупнейшего европейского гастроэнтерологического форума приняли участие около 14 тыс. врачей, ученых, фармацевтов. География делегаций вышла за рамки Европы и включала участников из Китая, Японии, Северной и Южной Америки, стран СНГ. В составе украинской делегации в работе гастро недели приняли участие сотрудники кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.**

Разнообразие тем научных докладов конференции отражало множество аспектов диагностики и лечения патологии органов пищеварения. Традиционно были представлены актуальные научные сообщения и разборы интересных клинических случаев. Особая роль была отведена диагностическим методам, в частности организованы интерактивные мастер-классы по эндоскопии и ультразвуковым методам исследования желудочно-кишечного тракта.

### Helicobacter pylori

**S. van Zanten** (Канада) в докладе «Новое в лечении инфекции Helicobacter pylori с учетом последних метаанализов» отметил, что принимая во внимание растущую актуальность проблемы антибиотикорезистентности для достижения успеха врачам необходимо знать уровни успешной эрадикации при использовании различных схем в своем регионе, а также четко следовать рекомендациям по длительности терапии и дозам антибиотиков в схемах эрадикации. По данным исследований, 50% неудач эрадикации связано с антибиотикорезистентностью, остальная часть – с неправильным назначением компонентов и недостаточной продолжительностью лечения, а также плохим комплаенсом и побочными эффектами. Еще в 2010 г. в таких странах, как Франция, Испания, Италия, Турция, эффективность классической терапии первой линии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) снизилась гораздо ниже допустимых 80%.

По результатам Кокрановского обзора, в котором оценивалось влияние длительности лечения на результат при использовании классической схемы терапии первой линии (Yuan et al., 2013), наблюдается достоверное повышение эффективности эрадикации при увеличении продолжительности терапии от 7 до 10 и 14 дней: 72,9, 78,4 и 84,4% соответственно. После 7 дней терапии каждый дополнительный день лечения дает в среднем 1-2% повышения уровня эффективности эрадикации. При этом не наблюдается существенного повышения частоты нежелательных явлений. Эффективность стандартной тройной терапии очень чувствительна к дозированию амоксициллина и ИПП.

Последовательное лечение эффективнее стандартной 7- и 10-дневной, но не 14-дневной тройной терапии, и сопоставимо с результатами четвертной висмут-содержащей терапии. Добавление пробиотика к стандартному трехкомпонентному лечению позволяет повысить эффективность эрадикации на 9,1% и уменьшить число побочных эффектов на 20,5%.

Несмотря на высокую резистентность к метронидазолу практически во всех странах, квадротерапия с висмутом остается достаточно эффективной схемой эрадикации с показателем успеха не менее 85% при 10 и 14-дневных курсах. Причем достоверной разницы между 10 и 14-дневным курсом лечения, по данным метаанализа (Yuan et al., 2013), не обнаружено (90,1% vs 85,1%). Докладчик обратил внимание на тот факт, что из

возможных препаратов солей висмута наибольшую эффективность в схемах эрадикации продемонстрировал коллоидный субцитрат висмута (препарат Де-Нол).

При лечении кларитромицинрезистентных штаммов эффективность последовательной терапии составила 72,8%, в то время как 7- и 10-дневное стандартное трехкомпонентное лечение было эффективным только в 49,6 и 49,8 % случаев соответственно (Gatta et al., 2013).

В завершении доклада были сделаны следующие выводы:

- очень важно иметь региональные сведения об уровнях успешной эрадикации;
- для всех схем лечения удлинение терапии приводит к лучшим результатам;
- последовательное или сочетанное лечение длительностью 10-14 дней является хорошим выбором терапии первой линии;
- висмутсодержащее лечение длительностью 10-14 дней остается эффективной схемой 1-й или 2-й линии эрадикационной терапии;
- необходимы дальнейшие исследования эффективности левофлоксацин-содержащих схем, в том числе в составе последовательной схемы лечения.

за столом во время завтрака проводят на 6 мин меньше, чем 20 лет назад. 60% европейцев пропускают прием завтрака больше чем один раз в неделю. Примерно 20% населения Европы завтракают только один раз в неделю. Лишь 50% больных ГЭРБ принимают лечение по рекомендации врача.

Отдельный симпозиум был посвящен проблеме рефрактерной ГЭРБ. В докладе профессора **S. Romane** (Франция) отмечено, что применение только ИПП в лечении симптомов ГЭРБ недостаточно эффективно. От 16 до 45% пациентов применяют дополнительное лечение для купирования симптомов. В то же время 42% больных продолжают принимать ИПП, несмотря на неэффективность в купировании симптомов и отсутствие связи симптомов с эпизодами патологического рефлюкса по данным суточного мониторирования рН.

Профессор **G.E. Boeckstaens** (Бельгия) представил гипотезу постпрандиального кислотного кармана как одну из причин рефрактерности к лечению ГЭРБ и как потенциальную мишень для терапии. В докладе также были представлены данные исследований о возможности применения альгинатов для купирования кислотного рефлюкса



### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по-прежнему остается одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Профессор **M. Cropley** провел сравнительный анализ распространенности ГЭРБ по всему миру с 2005 по 2013 год. В Европе и США распространенность ГЭРБ в 2005 г. составила 10-20% от всего населения, а в 2013 г. в Европе показатель вырос до 8-26%, в США – 18-28%. В северной части Европы ГЭРБ встречается чаще, чем в южной. Ежегодно увеличивается количество больных ГЭРБ на Среднем Востоке, в Австралии и Азии. Лидирующую позицию по распространенности ГЭРБ среди стран всего мира занимают США, Аргентина, Швеция, Великобритания и Турция.

Образ жизни и ритм приема пищи влияют на развитие ГЭРБ. Англичане

у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.

В секции «ГЭРБ – XXI век» были озвучены новые подходы к лечению данной патологии. В презентациях ведущих гастроэнтерологов США **C. Howden** и **R. Fass** были представлены характеристики новой формы ИПП – декслансопразола. Препарат больным ГЭРБ можно принимать в любое время днем и даже перед сном, чем декслансопрозол отличается от других ИПП.

При лечении ГЭРБ, независимо от того, каким препаратом проводится кислотосупрессия, повышение дозы ИПП не улучшает результаты терапии. Снижение частоты симптомов происходит на 4-6 день после начала приема ИПП. Какие причины могут вызвать неудачный ответ на ИПП терапию? В своем докладе профессор **R. Fass** (США) показал, что в ряде случаев неэффективность ИПП



Н.В. Харченко



И.Н. Скрипник

в лечении ГЭРБ обусловлена сопутствующими аффективными нарушениями (тревога, депрессия с соматизацией), висцеральной гиперчувствительностью, стрессами, нарушениями сна. При оценке уровня тревоги и депрессии у больных ГЭРБ по шкале HADS было обнаружено, что те из них, кто не ответил на ИПП-терапию, демонстрируют значительно более высокие показатели тревоги и депрессии в сравнении с пациентами, у которых лечение ИПП эффективно. В исследовании **Dickman et al.** (2012) показано, что больные ГЭРБ, рефрактерной к двойным дозам ИПП, в два раза чаще страдают нарушениями сна в сравнении с отвечающими на терапию ИПП. Другими причинами неэффективности лечения могут быть функциональная изжога, пониженная биодоступность ИПП, быстрый метаболизм ИПП, ИПП-резистентность, неправильное время приема препарата, эозинофильный эзофагит (ЭЭ), слабый кислотный рефлюкс или дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, замедленное опорожнение желудка, сопутствующее функциональное расстройство кишечника.

### Экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ

Секцию об экстраэзофагеальных проявлениях ГЭРБ открыл профессор **D. Sifrim** из Великобритании.

Рефлюкс-кашель встречается примерно у 30-40% больных ГЭРБ. Как понять, что хронический кашель вызван ГЭРБ? Кашель при ГЭРБ обычно появляется на фоне изжоги, только днем и во время приема пищи. Самым простым способом подтверждения связи кашля с рефлюксом является ИПП-тест: после начала приема ИПП в 88% случаев кашель проходит. В остальных случаях можно использовать сочетание импеданс рН-метрии (мониторирование рефлюкса) с детектором кашля (мониторирование кашля) и определить, связан ли кашель с рефлюксом или есть другая причина.

Об ассоциированной с ГЭРБ астме докладывал профессор **A. Pauwels** из Бельгии. Астмой страдает около 5% больных ГЭРБ. При наличии астмы как непищеводного проявления ГЭРБ рекомендовано назначать ИПП-терапию длительностью 2 мес. При отсутствии ответа следует повышать дозу ИПП в два раза и продолжать лечение еще один месяц. Если симптомы астмы не купируются, предлагается проведение рН-импедансометрии на фоне приема ИПП для подтверждения связи симптомов астмы с рефлюксом. Последняя ступень лечения – антирефлюксная хирургия.

ЛОП-симптомы при ГЭРБ описывала профессор из Франции **S. Romane**. У 4-10% больных ГЭРБ имеются ЛОР-симптомы (дисфагия, боль в горле, ларингоспазм, «комочек в горле», охриплость голоса). Для определения данной взаимосвязи используется специальное устройство для орофарингеального рН-мониторирования. В последнее время начали

использовать РЕР-тест для определения количества пепсина в слюне. Но данный метод еще совершенствуется и требует дополнительных исследований. Минимальное количество пепсина определяется также у практически здоровых людей без диагноза ГЭРБ, поэтому необходимо выяснить, где пролегает граница между нормальным содержанием и повышенным уровнем пепсина в слюне. При наличии ЛОР-симптомов, вызванных рефлюксом у больных ГЭРБ, рекомендовано проведение кислотоснижающей терапии ИПП продолжительностью 3 мес.

#### Патология пищевода

Профессор из Италии **Vito Annese** и его группа ученых докладывали о новых достижениях диагностики и лечения ахалазии кардии. Средним возрастом дебюта заболевания считается 50 лет, распространенность у мужчин и женщин 1,2 : 1. Ахалазия пищевода чаще встречается среди больных СД I типа. Ахалазия может быть идиопатической (вызванной аутоиммунным ганглионитом, нейротропным вирусом, на фоне генетической предрасположенности) и вторичной.

Золотым стандартом диагностики ахалазии пищевода является манометрия с высоким разрешением. На основании данного диагностического метода предложена Чикагская классификация ахалазии, которая включает 3 типа: 1 тип – классический, 2 тип – классический с компрессией, 3 тип – спастический. При лечении ахалазии используют ботулинический токсин (80-100 ед.), пневматическую дилатацию (ПД), временный саморасширяющийся стент, пероральную эндоскопическую миотомию (ПОЭМ). Медикаментозную терапию ахалазии пищевода назначают больным, которые не отвечают на ботулинотерапию или

которым противопоказано прохождение ПД и ПОЭМ (рис. 1). Ученые постепенно приходят к выводу, что ПОЭМ становится золотым стандартом лечения ахалазии пищевода.

Профессор из Германии **P. Malfertner** в своем докладе озвучивал вопросы ведения больных с эзофагеальной эозинофилией и ЭЭ. Эзофагеальная эозинофилия диагностируется по обнаружению эозинофилов в сквамозном эпителии пищевода (рис. 2). Для постановки диагноза ЭЭ используются следующие критерии: наличие симптомов, ассоциированных с эзофагеальным расстройством, эозинофильное воспаление слизистой пищевода (на биоптате больше 15 эозинофилов в поле зрения), ИПП-терапия не влияет на количество эозинофилов слизистой оболочки пищевода. Для точной диагностики ЭЭ следует брать 2-4 биоптата из проксимальной части и дистальной части пищевода.

Терапией первой линии является прием топических стероидов (будесонид). Преднизолон назначается только тогда, когда лечение топическими стероидами не дает положительного эффекта. Недостаточно данных о применении биологической терапии и ингибиторов лейкотриенов при ЭЭ. Эндоскопическое лечение (дилатация) рекомендуется только в том случае, если начинается формирование стриктур. После прохождения эндоскопической дилатации у 75% больных отмечается боль за грудиной. Может возникать кровотечение и перфорация пищевода.

Профессор **R. Souza** представила информацию о достижениях в США по патологии пищевода. Этиологическим фактором ЭЭ во многих случаях становится пищевая аллергия. Самыми частыми аллергенами являются молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, морепродукты.

Исключение этих продуктов из рациона, даже в том случае, когда пациент не страдает пищевой аллергией, улучшает состояние слизистой оболочки пищевода при ЭЭ.

Отличать ЭЭ от ГЭРБ можно при помощи ИПП-теста (отсутствие ответа на прием ИПП при ЭЭ). Но в последнее время описан новый вариант ЭЭ – «ИПП-ответчик ЭЭ» (PPI response EoE), при котором прием ИПП дает положительный эффект при лечении больного с ЭЭ.

Амбулаторный пищеводный pH-мониторинг показан перед проведением эндоскопического или хирургического лечения у пациентов с ГЭРБ как часть дообследования пациентов, рефрактерных к ИПП, а также в ситуациях, когда диагноз ГЭРБ остается под вопросом. Кроме того, он позволяет оценить ассоциацию симптоматики с наличием рефлюкса.

В качестве лечебного метода выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита рекомендуется не 4-недельный курс, как раньше, а 8-недельный курс приема ИПП. При этом различий между препаратами ИПП по эффективности купирования симптомов ГЭРБ нет.

Даже небольшое снижение массы тела (<5%) приводило к значительному уменьшению симптомов ГЭРБ. У женщин увеличение физической активности также ассоциировалось с уменьшением симптоматики ГЭРБ, независимо от потери веса.

Исследования с применением манометрии высокого разрешения со скинтиграфией 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.

У рефрактерных пациентов должны рассматриваться другие дополнительные методы лечения, такие как хирургия или применение ингибиторов спонтанных релаксаций НПС.

Радиочастотная абляция (RFA) с эндоскопической резекцией дает самый лучший результат при лечении пищевода Барретта (ПБ).

Гастропарез – тяжелое нарушение моторики желудка, замедление его опорожнения при отсутствии механических обструкций. **P. Ducrotte**, профессор из Франции, описал проблему диагностики и ведения больных с гастропарезом. Главными причинами гастропареза являются сахарный диабет I и II типа и хирургические вмешательства, гипотиреоз, неврологические расстройства, аутоиммунные заболевания. Существуют также некоторые вирусные инфекции, которые вызывают гастропарез (постинфекционный гастропарез). Гастропарез следует заподозрить у больных с длительным анамнезом ГЭРБ, когда кислото-супрессивная терапия не дает лечебного эффекта.

По выраженности симптомов и тяжести гастропареза выделяют три его степени. При 3 степени гастропареза, который сопровождается пилороспазмом и при котором прокинетики лечебного эффекта не дают, рекомендовано применять эндоскопические методы лечения (дилатация баллоном, ботулинический токсин, транспилорический стент). При длительном гастропарезе, который создает угрозу для жизни, рекомендовано применять электростимуляцию желудка специальным стимулятором (параметры тока: 14 Гц, 5 мА). Эндоскопическое лечение и электростимуляция желудка успешно используются при наличии данного диагноза.

Среди медикаментозной терапии кроме приема прокинетиков доказано, что эритромицин (внутривенно или перорально) улучшает акт опорожнения желудка и устраняет симптомы, связанные

с гастропарезом. Но длительный прием эритромицина не рекомендован в связи с риском тахифилаксии.

**Алгоритм диагностики и ведения пациентов с гастропарезом.**

**Шаг 1.** Диагноз: Отсутствие опорожнения желудка в течение 4 ч на скинтиграфии.

**Шаг 2.** Исключить ятрогенные причины.

Диета: низкое содержание жиров, низкое содержание клетчатки.

Контроль гликемии у диабетиков.

**Шаг 3.** Медикаментозная терапия.

- Прокинетики: метоклопрамид, эритромицин, домперидон.

- Противорвотные средства: антигистаминные препараты, 5-НТЗ-антагонисты.

**Шаг 4.** Нутритивная поддержка: энтеральное питание.

**Шаг 5.** Немедикаментозная терапия: инъекция ботулинического токсина, гастростомия, энностомия для кормления, парентеральное питание, электрическая стимуляция желудка, пилоропластика, частичная гастрэктомия.

#### Жировая болезнь печени и метаболический синдром

На симпозиуме, посвященном неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), профессор **S. Bellentani** (Италия) отметил, что частота этой патологии составляет в Италии 25% населения, из них у 2-3% развивается цирроз, в США – у 22% населения, на Востоке – у 10-20%, причем чаще стеатоз печени там не ассоциировался с ожирением. Метаболический синдром (МС) и ожирение являются факторами риска НАЖБП, однако следует отметить, что у 30% больных ожирение отсутствует. К факторам риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с НАЖБП относятся мужской пол, сахарный диабет, МС и дислипидемия, повышение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ). У 63% больных ГЦК не было цирроза. Количество узлов ГЦК было больше у мужчин.

Профессор **L. Serfaty** (Франция) более подробно остановился на особенностях НАЖБП при отсутствии МС. Причинами вторичного стеатоза могут быть инфицирование HCV, липидистрофия, голодание, парентеральное питание, болезнь Вильсона. Частота НАЖБП у больных без метаболического синдрома составляет от 20 до 40%. Возможно наличие генетической предрасположенности к НАЖБП у пациентов без МС. У этих больных уровень гемоглобина может служить прогностическим фактором поражения печени. Последние годы уделяется внимание роли микрофлоры в развитии этого заболевания. Так, в составе микробиоты пациентов с НАЖБП обнаружены алкогольпродуцирующие бактерии, в частности эшерихии. Концентрация этанола у детей с НАЖБП была выше, чем у здоровых. У них была нарушена регуляция фермента, метаболизирующего алкоголь.

У больных НАЖБП потребление фруктозы ассоциируется с тяжестью поражения печени. Возможно, это связано с тем, что при избыточном потреблении фруктозы (злоупотребление фруктовыми соками) истощаются запасы АТФ. Было отмечено, что увлечение фастфудом может привести к резкому подъему уровня АЛТ у здоровых лиц. Дефицит холина ассоциируется с тяжелым фиброзом у женщин с НАЖБП, находящихся в менопаузе. Сделан вывод, что НАЖБП у больных без МС ассоциируется с генетическими особенностями, составом микрофлоры и нутриентов.

Профессор **H. Cortez-Pinto** (Португалия) рассмотрела значение НАЖБП в

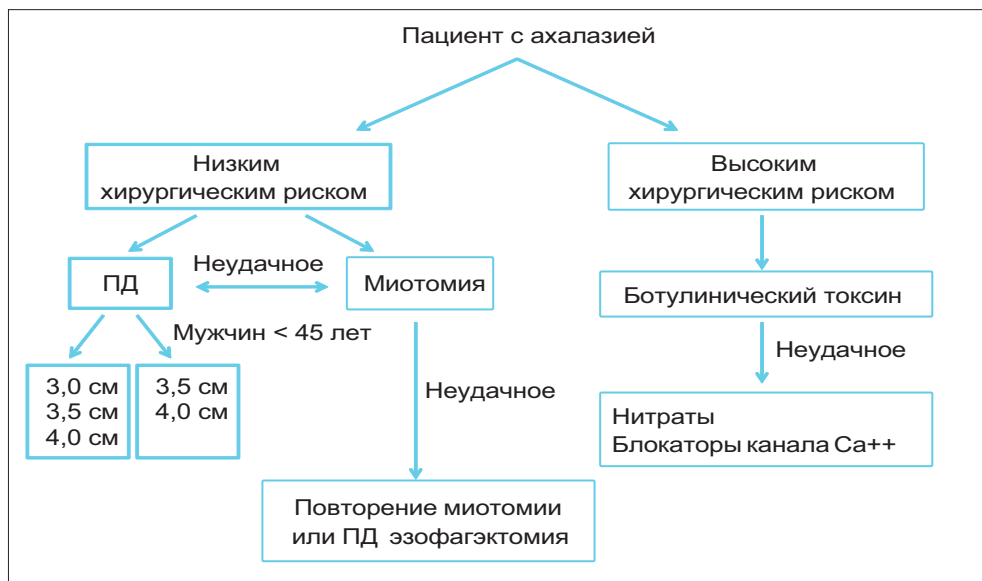


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ахалазией кардиального отдела пищевода

Vaezi et al. Am J Gastroenterology, 2013 August, 108 (8): 1238-49

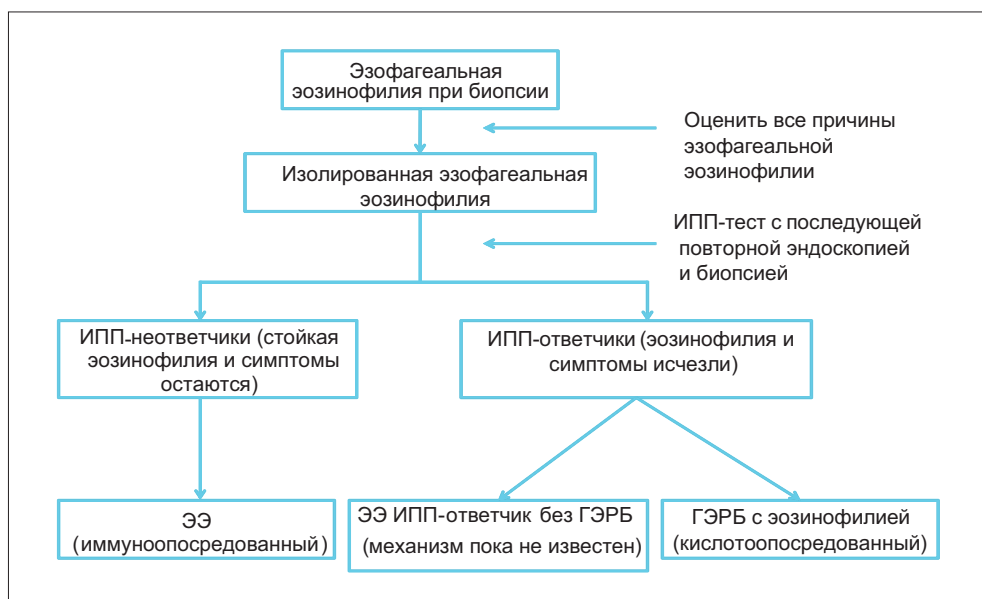


Рис. 2. Алгоритм ведения больных с эзофагеальной эозинофилией и диагностики ЭЭ

Dellon et al. Am J Gastroenterology, 2013 May, 108 (5): 679-92.

Продолжение на стр. 10.

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор,  
**И.Н. Скрипник**, д.м.н., професор, **В.В. Харченко**, д.м.н., **И.Я. Лопух**, к.м.н.,  
**Н.Д. Опанасюк**, к.м.н., **С.В. Музыка**, **Д.Т. Джанелидзе**

## Обзор материалов 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической недели

Продолжение. Начало на стр. 6.

сочетания с сердечно-сосудистой патологией. Отмечено, что у больных НАЖБП возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определенную роль при этом играет повышение уровня мочевой кислоты, гомоцистеина и др. Нарушение вазодилатации связывают с утолщением интимы сосудистой стенки, что коррелирует со степенью стеатоза. Повышение уровня жирных кислот приводит к воспалению, повышению продукции адипонектина, развитию инсулинорезистентности (ИР), увеличению выработки глюкозы и повышению риска ССЗ. Диастолическая и систолическая дисфункция у тучных детей более выражена при НАЖБП.

Отмечается положительное влияние диеты, снижения веса и физической нагрузки на уменьшение ИР. Лосартан не оказывал влияния на течение НАЖБП, применение статинов уменьшало кардиоваскулярный риск.

В докладе **V. Ratzini** (Франция) были рассмотрены патогенетические подходы к лечению НАЖБП. Первичная задача — устранение стеатогепатита, вторичная — уменьшение степени фиброза. К современным фармакологическим средствам, используемым в лечении данной группы заболеваний, относятся глитазоны. Воздействуя на адипоциты, они способствуют перераспределению массы жира. Сравнительное исследование влияния пиоглитазона и витамина Е показало, что пиоглитазон способствовал уменьшению стеатоза, улучшению гистологической картины, но не устранял фиброз. Витамин Е способствовал разрешению неалкогольного стеатогепатита в 58% случаев. В то же время витамин Е повышает общую смертность, увеличивает риск рака простаты и геморрагического инсульта. Перспективным является использование двойных агонистов альфа- и дельта-PPAR. Препарат GFT505, проходящий III фазу клинических испытаний, приводит к реверсии стеатоза и блокированию фиброза. К новым антифибротическим препаратам относятся гуманизированные моноклональные антитела, которые связывают LOX1L2 (Lysyl Oxidase-Like 2), приводят к редукции фиброза и миофибробластов.

**A. Kasturiratne et al.** (Япония) привели результаты проспективного исследования генетической предрасположенности к НАЖБП у городского населения Шри-Ланки в рамках первого масштабного геномного исследования населения Южной Азии. Отмечена существенная связь локуса PNPLA3 с развитием НАЖБП, что соответствует данным GWAS (геном-ассоциированного исследования в европейской популяции). Для более полного понимания патофизиологии НАЖБП, по мнению авторов, требуется проведение еще ряда крупномасштабных геномных исследований в различных популяциях.

В докладе «Инкретины при НАСГ/НАЖБП: патофизиологический подход» **A.C. Meye-Gerspach** (Швейцария) отмечено, что наиболее частыми хроническими заболеваниями печени в западных странах являются НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит, ассоциированные с ожирением, ИР и сахарным диабетом 2 типа. Изучена роль инкретинов, в частности глюкозозависимого инсулинотропного

полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в патогенезе НАЖБП, учитывая их регуляторное влияние на пострандиальную секрецию инсулина. Оценивалась концентрация ГИП, ГПП-1, инсулина, глюкозы и глюкагона в плазме крови после стандартного глюкозотолерантного теста у пациентов с НАЖБП по сравнению с группой практически здоровых лиц. Установлено нарушение гомеостаза глюкозы у пациентов, страдающих НАЖБП, снижение секреции ГПП-1 и значительное повышение секреции глюкагона по сравнению с контрольной группой. Авторы подтверждают свою гипотезу о патогенетическом аспекте дисрегуляции секреции ГПП-1 в развитии НАЖБП, что позволяет надеяться на эффективное лечение данной патологии препаратами-аналогами ГПП-1 в будущем.

Учитывая многочисленные масштабные исследования о взаимосвязи инфекции *H. pylori* с метаболическим синдромом, атеросклерозом и сахарным диабетом, **Z. Shen et al.** (Китай) изучили роль *H. pylori* в патогенезе НАЖБП. Обследован 9091 человек, из них 4375 мужчин; средний возраст — 43 года. Проводилась оценка индекса массы тела, концентрации триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности у антихеликобактер-IgG-серопозитивных пациентов, страдающих НАЖБП, по сравнению с IgG-Нр-серонегативными. Сделан вывод о том, что инфекция *H. pylori* в значительной степени играет роль в развитии НАЖБП и может выступать как фактор риска заболевания.

**D.M.S. Ferreira et al.** (Португалия) привели результаты собственных исследований, показывающих различную экспрессию микро-РНК в скелетных мышцах у пациентов с НАЖБП на различных стадиях развития заболевания, что коррелирует с изменениями в печени. В частности, выявлена повышенная экспрессия микроРНК-34a у пациентов, страдающих НАЖБП. Основываясь на данных более ранних исследований, которые показали роль микро-РНК в активации апоптоза клеток печени и регуляции ИР в скелетных мышцах, экспериментальным путем *in vitro* была установлена терапевтическая эффективность применения тауроурсодезоксихолевой кислоты в предотвращении развития ИР и апоптоза. Более полное понимание роли микроРНК в различных тканях организма в условиях развития метаболического синдрома позволит разработать новые высокоэффективные методы лечения данной патологии.

**H. Zeits** (Германия) выделил негенетические факторы риска алкогольной болезни печени, к которым относятся: женский пол, ожирение, возраст, курение и другие заболевания печени — вирусные гепатиты, гемохроматоз и НАЖБП. К прогрессированию алкогольной болезни печени приводит прием препаратов группы ретиноидов и препаратов железа.

В последнее время в мире для определения стадии фиброза печени широко используется неинвазивный ультразвуковой метод исследования — акустическая импульсно-волновая эластография (АИВЭ), результаты которого многообещающие. Данные литературы, материалы конференций и конгрессов за период с января 2007 по февраль 2012 года были проанализированы **M. Friedrich-Rust et al.**

(Германия) в аспекте эффективности применения АИВЭ для оценки плотности ткани печени. Метаанализ показал хорошую диагностическую точность АИВЭ-визуализации для постановки значительного и выраженного фиброза, а также цирроза печени.

### Вирусные гепатиты

Особый интерес вызвал доклад «Как часто мы пропускаем больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом печени и компенсированным циррозом при использовании АИВЭ: данные метаанализа» (**S. Bota et al.**, Румыния). Целью исследования было определение эффективности АИВЭ в диагностике фибротических изменений ткани печени у пациентов с хроническим гепатитом С, что является важным критерием для выбора тактики дальнейшего ведения больного. Авторы подчеркивают, что если показатели плотности печени выше 1,34 м/с, больному стоит проводить противовирусную терапию. Однако, если этот показатель ниже 1,34 м/с, необходима биопсия печени для уточнения диагноза. Сделан вывод о сопоставимости результатов АИВЭ с данными, полученными при проведении транзитной эластографии. Отмечено очень хорошее негативное прогностическое значение (97,8%) по исключению наличия цирроза печени, однако позитивное прогностическое значение все же низкое (41,3%).

**G. Par et al.** (Венгрия) представили результаты собственных исследований иммунологических факторов, обуславливающих эффективность противовирусной терапии пегилированным интерфероном (ИФН) и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С. Доказано, что быстрый вирусологический ответ, дающий шанс на стойкую ремиссию, ассоциирован с повышенным исходным уровнем провоспалительных цитокинов, продуцируемых моноцитами (TNF, IL-6) и активированными лимфоцитами (ИФНγ). У больных, не достигших устойчивого вирусологического ответа, отмечались нарушения функции Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), а также снижение продукции цитокинов. Сделан вывод о том, что модуляцию активности TLR и индукцию выработки провоспалительных цитокинов следует рассматривать как новый терапевтический подход в лечении пациентов с хроническим гепатитом С, не чувствительных к ИФН и рибавирину.

Интерферонотерапия, которая широко применяется во всем мире как базисное лечение больных хроническим гепатитом С, оказывает побочное действие в виде развития депрессии или психоневрологических симптомов, которые лимитируют ее проведение в полном объеме. **K. Sawara et al.** (Япония) оценили влияние интерферонотерапии на метаболизм глюкозы в ЦНС у пациентов с хроническим гепатитом С. Результаты показали значительные нарушения метаболизма глюкозы в головном мозге и снижение ее потребления астроцитами. Авторами сделан вывод о том, что возможно именно это и вызывает развитие психоневрологических расстройств на фоне противовирусной терапии.

По данным **A.P. Рейзис** (Россия), на фоне эффективной этиотропной интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С у взрослых и детей наблюдается значительное повышение способности плазмочитоидных дендритных клеток (pDC) к образованию эндогенного интерферона (ИФН). Более высокие уровни секреции ИФН pDC-клетками коррелируют с ответом на терапию ИФН, что может служить надежным предиктором достижения раннего устойчивого вирусологического ответа с вероятностью до 96,9%.

Среди множества факторов, определяющих вирусологический ответ при хроническом гепатите С на фоне противовирусной терапии, **D. Crisan et al.** (Румыния) особо выделяют плазменный интерферон-гамма индуцибельный протеин-10 (IP-10), связанный также с развитием ИР и фиброза печени. Оценка уровня IP-10 позволяет прогнозировать эффективность специфического лечения и использовать данный маркер в качестве предиктора устойчивого вирусологического ответа.

**M. Deest et al.** (Германия) представили результаты исследования гена SCARB1, кодирующего «скавенджер»-рецепторы типа В класса I (SR-BI), которые являются физиологическими рецепторами для липопротеинов высокой плотности, а также отвечают за внедрение вируса гепатита С в гепатоцит. Отмечено, что общие некодирующие варианты SCARB1 способны модулировать уровни липидов в сыворотке крови и, возможно, клиническое течение инфекции HCV. Вариант P297S функционирует исключительно как HCV-рецептор, в то время как другие редкие варианты кодирования могут обуславливать нарушение внедрения HCV в клетки печени.

В докладе «Частота HCV-специфического Т-клеточного иммунного ответа при рецидиве гепатита С после трансплантации печени» **M. Utsumi et al.** (Япония) приведены результаты изучения роли разных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов в развитии рецидива гепатита С после трансплантации печени. Были проанализированы уровни регуляторных Т-клеток (Treg) (так называемых Т-супрессоров, подавляющих HCV-специфический иммунный ответ, тем самым поддерживающих персистенцию вируса гепатита С в организме) и Т-регуляторных 1 (Tr1) клеток (подкласса Т-хелперов) у пациентов, перенесших трансплантацию печени, разделенных на группы в зависимости от активности вируса гепатита С. Результаты исследования показали, что после эрадикации вируса гепатита С и проведения ортотопической трансплантации печени наблюдается возобновление повышения уровня Treg-клеток и снижение N53 антиген-специфического ответа. Значительный рост Tr1 клеток отмечен в группе больных с активным посттрансплантационным гепатитом С по сравнению с группой пациентов без признаков активности HCV-инфекции. Авторы подчеркивают, что высокий уровень Tr1 клеток может служить предиктором развития тяжелого рецидива, тем самым являясь маркером для контроля за течением инфекции гепатита С у больных после трансплантации печени.

Смешанная криоглобулинемия — это HCV-обусловленное лимфопрлиферативное заболевание, как правило, ассоциированное с тяжелой печеночной дисфункцией. Целью исследования **C. Stasi et al.** (Италия) было определение плотности ткани печени как маркера стадии фиброза с помощью эластографии в динамике специфической терапии моноклональным антителом к CD20 — ритуксимабом. Авторы сделали вывод о том, что лечение ритуксимабом у пациентов, страдающих HCV-обусловленной смешанной криоглобулинемией, высокоэффективно и приводит к уменьшению плотности ткани печени, что напрямую связано с истощением пула В-лимфоцитов.

В докладе **P. Cordero Ruiz et al.** (Испания) были приведены данные наблюдательного ретроспективного исследования, касающегося естественного течения хронического вирусного гепатита С после противовирусной терапии на протяжении 16 лет. Подчеркнуто, что у больных, которые достигли устойчивого вирусологического ответа, частота трансформаций

в ЖКТ и общая смертность были ниже, чем в группе пациентов, не достигших его. Сделан акцент на показатели транзитной эластографии, которые были значительно лучше у больных с устойчивым вирусологическим ответом.

В докладе **R. Koyama et al.** (Япония) подчеркнута особая важность правильной и своевременной дифференциальной диагностики IgG4-связанного склерозирующего холангита (IgG4-CX) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ), учитывая принципиальную разницу в прогнозе и эффективности глюкокортикоидной терапии. Предложены новые диагностические критерии IgG4-CX, разработанные группой японских ученых во избежание постанного ошибочных диагнозов ПСХ. Сделан вывод, что УЗИ и внутривидеографическое УЗИ – высокоэффективные методы диагностики поражения желчевыводящих путей. К тому же толщина стенки желчного протока может служить хорошим дифференциальным критерием между IgG4-CX и ПСХ.

**N. Yamamoto et al.** (Япония) привели данные об исследовании эффективности нового препарата – хелатора железа для перорального приема (деферасирокса) с целью предотвращения процессов фибротизации и неопластических поражений печени. Эксперименты проводились *in vitro* при использовании клеток гепатомы человека, *in vivo* на мышах и крысах на моделях фиброза и рака печени. Результаты показали возможность предотвращения развития фибротических изменений в печени, а также выраженное уменьшение площади и количества опухолевых поражений на соответствующих моделях у животных при применении деферасирокса. Авторы позиционируют деферасирокс как новый препарат для лечения фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

#### Заболелания кишечника

Большое внимание уделялось на гастро-неделе-2013 вопросам патогенеза, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК). **Y. Saito** (США) представила современные возможности медикаментозного и диетологического лечения СРК с позиций доказательной медицины. Согласно данным метаанализа 23 РКИ (Ford A.S., 2013), в лечении боли при СРК эффективны такие спазмолитические средства: отилоний, гиосцин, пинаверий, дицикловерин, циметропий. Общую эффективность в лечении симптоматики СРК, по данным Кокрановского обзора и Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG), продемонстрировали антидепрессанты, пробиотики, неабсорбируемые антибиотики (рифаксимин), диетологические ограничения, акупунктура, масло мяты перечной, лоперамид, полиэтиленгликоль, линаклотид, любипростон. Уровень доказательности для таких видов лечения, как акупунктура, психотерапия, назначение пробиотиков, диетологические рекомендации, – низкий, что требует дальнейших тщательных исследований.

Отдельное внимание **Y. Saito** уделила вопросам эффективности использования диеты FODMAP в лечении больных СРК. Диета FODMAP предусматривает исключение из рациона продуктов питания, в которых содержится значительное количество фруктозы, лактозы, заменителей сахара, фруктанов, галактоолигосахаридов. По результатам исследования **Staudacher H.M. et al.** (2012), применение указанной диеты достоверно уменьшает выраженность следующих симптомов СРК: вздутия, метеоризма, абдоминальной боли, чувства распирания, неотложных позывов к дефекации, однако слабо влияет на купирование диареи и уменьшение запоров.

Профессор **J. Tack** (Бельгия) в своих докладах отметил, что современные схемы лечения СРК основываются на преобладающих индивидуальных симптомах. Препаратами первого выбора при абдоминальной боли являются миотропные спазмолитики. Современные подходы к лечению, способствующие симптоматическому улучшению при СРК, основаны на местном действии (в просвете кишки или на энтероците). Большое количество исследований посвящено действию пробиотиков, хотя согласно данным метаанализа степень терапевтической эффективности пробиотиков как группы ограничена. В двух крупных контролируемых исследованиях по СРК была доказана эффективность невоссылающегося антибиотика рифаксимины, однако отдаленные результаты требуют дальнейшего исследования. Любипростон (производное простагландинов, активатор хлоридных каналов) оказался эффективным при хронических запорах и одобрен для лечения больных СРК с запорами в США. Линаклотид (агонист гуанилат циклазы С, повышающий кишечный транзит, а также секрецию хлоридов и жидкости путем активации гуаниловых рецепторов) оказывал благоприятное действие на многие симптомы при СРК с запорами, недавно был одобрен в Европе. При СРК с запорами используется также элобиксibat – ингибитор транспорта желчных кислот в подвздошной кишке, который повышает транзит и кишечные сокращения. При СРК с диареей перспективно использование ибодутанта, селективного антагониста тахикининовых рецепторов 2 типа. Согласно результатам клинического исследования IRIS-2, прием 10 мг ибодутанта способствовал уменьшению диареи и абдоминальной боли, была отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата. В настоящее время ибодутант проходит III фазу клинических испытаний в Европе и США.

**P. Clave** (Испания) в эксперименте *in vitro* на циркулярных отрезках и гладкомышечных клетках сигмовидной кишки обнаружил, что спазмолитик отилоний бромид оказывает свое действие на моторику сигмовидной кишки путем блокирования притока кальция через кальциевые каналы L-типа в гладкомышечных клетках. В культуре ткани гладкомышечных кишечных клеток человека отилоний бромид вызывает ингибирование L-типа кальциевых каналов, а также мускариновые и тахикининовые ответы. Все эти механизмы лежат в основе терапевтического эффекта препарата у больных СРК.

**L. Schneditz** (Австрия) сообщил о том, что избыточный рост *Klebsiella oxytoca* и продукция ее токсина вызывает антибиотикоассоциированный геморрагический колит. Чаще такое осложнение возникает после применения пенициллина и характеризуется правосторонним поражением. Токсин *Klebsiella oxytoca* вызывает апоптоз эпителиальных клеток у мышей и снижает трансэпителиальную резистентность, нарушая эпителиальный барьер. Идентифицированы гены токсина, которые отсутствуют у других видов клебсиелл. Он рассматривается как основной причинный фактор антибиотикоассоциированной диареи.

Профессор **V. Newdorp** представил доказательства гипотезы о роли кишечной микрофлоры в регуляции физиологии человека. Изменения микробиоты тонкой кишки ассоциируются с ожирением и ИР. Было показано, что трансплантация фекалий (путем инфузии кишечной микрофлоры от доноров с нормальной массой тела) реципиентам мужчинам с метаболическим синдромом оказывала благоприятный эффект на состав микробиоты реципиента и метаболизм глюкозы путем снижения уровня эндотоксина

в плазме (Vrieze, Gastroenterology, 2012). Предварительные данные указывают на то, что ежедневное в течение четырех недель пероральное введение самцам мышей *Eubacterium hallii*, являющейся продуцентом бутирата, оказывает дозозависимый положительный эффект на чувствительность к инсулину и стеатоз печени. Полученные данные позволяют предположить, что специфические штаммы кишечных бактерий могут быть использованы в терапевтических целях для нормализации воспалительного фона и чувствительности к инсулину.

В секции «СРК: терапия будущего» профессор **J. Tack** и соавт. подтвердили тот факт, что механизмы развития и течения СРК у мужчин и у женщин разные. Важно сопоставить симптомы с патофизиологией – боль и вздутие ассоциированы с гиперчувствительностью или нет? Является ли дисбиоз следствием или причиной СРК, остается неясным, неизвестно также и то, какой пробиотик и с какой длительностью лучше назначать.

СРК с запорами и функциональный запор – есть ли разница между ними? Итальянская группа ученых во главе с **D. Gambaccini** и **C. Racale** считают, что Римские Критерии III нуждаются в пересмотре в ракурсе уточнения определения СРК с запорами и функционального запора. Они показали результат своих исследований: результаты опросников по изменению качества жизни в связи с запорами (PAC-QoL – Patients Assessment of Constipation Quality of Life) и оценка дефекационного синдрома (ODS score – obstructed defecation syndrome) были одинаковы у больных с ИБС-С и FC.

Профессор из Германии **S. Muller-Lissner** в своем докладе коснулся проблемы инертной толстой кишки. Для уточнения данного диагноза надо исключить другие причины запора: неврологические (паркинсонизм, поражение ЦНС), феохромоцитому, гипотиреоз, электролитный дисбаланс калия и натрия, нарушения обмена кальция (гиперпаратиреоз), беременность. После исключения вышеперечисленных причин запоров рекомендовано определить время орального транзита с помощью специальных капсул для окончательного диагностирования инертной толстой кишки.

Таким больным рекомендуется планировать и настроиться для дефекации в один и тот же период дня, не спешить при опорожнении кишечника; обязательно принимать завтрак и принимать достаточное количество жидкости. Обильное питье и усиленная физическая активность не эффективны при синдроме инертной толстой кишки.

Основные препараты, которые могут становиться причиной запора: антигипертензивные средства (антагонисты кальция), антидепрессанты (три- и тетрациклические), противозипелитические препараты и препараты для лечения болезни Паркинсона, нейролептики и опиаты.

Особый интерес участников гастро-недели вызвал специальный симпозиум «Что нового появилось в практике гастроэнтеролога в 2013 г.»

В докладе профессора **M. Manns** (Германия) приведены последние достижения в лечении хронического вирусного гепатита С с включением телупревира и боцепревира. В будущем планируется введение схем лечения без интерферона с использованием комбинаций симепревира и софосбувира, а также даклатавира и софосбувира. Особое значение эти комбинации имеют у больных циррозом печени, при коинфекции ВИЧ, а также у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Софосбувир оказался эффективным у больных с генотипом 3 HCV.

Профессор **M. Neurath** (Германия) посвятил свой доклад новому в эндоскопии в 2013 г. В клиническую практику были введены новые эндоскопы с высоким разрешением, позволяющие идентифицировать ранние повреждения слизистой оболочки. При использовании обычных эндоскопов подчас сложно визуализировать скрытые полипы. Эту проблему позволяют решить эндоскопы, имеющие «третий глаз». Капсульная эндомикроскопия позволяет более точно визуализировать повреждения слизистой.

Молекулярная визуализация имеет особое значение при ПБ. Применение флюоресцентных анти-TNF с флюоресцентным лектином улучшает диагностику болезни Крона. К новым эндоскопическим методам относятся эндомикроскопия, использование двух лазеров, спектроскопии, наночитологии, интерферометрии, эндоскопической поляризации, функциональной фотоакустики, а также ультразвуковая эндоскопия кишечника.

Профессор **E. El-Omar** (Великобритания) остановился на достижениях доказательной медицины в 2013 г. Отмечено, что **H. pylori** вызывает наибольшие нарушения нормального гомеостаза в желудке и является второй причиной смертности от рака желудка. На вопрос, является ли эрадикация **H. pylori** средством предупреждения рака желудка, следует ответить утвердительно. Поскольку рак имеет длительный латентный период, его можно эффективно предотвращать. Исследование с 12-летним наблюдением показало, что больным с пренеопластическими повреждениями желудка необходимо проводить эрадикацию **H. pylori**. После эрадикации уменьшались повреждения при атрофии желудка и язвенной болезни, но на метаплазию она не влияла. У 11,5% пациентов через год после эрадикации отмечалась реинфекция. Японское правительство одобрило проведение эрадикации **H. pylori** для профилактики рака желудка.

Было отмечено, что снижение частоты колоректального рака ассоциируется только с проведением колоноскопии с целью скрининга. Профессор **R. Fitzgerald** (Великобритания) указала на то, что генетический анализ выявил взаимосвязь между фузобактериями и колоректальным раком. Введение фузобактерий в пищу мышей вызывало у них рак.

На Европейской гастроэнтерологической неделе существует практика награждения молодых ученых за особые научные достижения в области гастроэнтерологии. Доктор **F. Balaquez** получил премию за исследование эпигенетических механизмов развития колоректального рака, в частности метилирования абберрантной ДНК и микросомальной РНК. Он показал, что понимание эпигенетической дисрегуляции при колоректальном раке будет способствовать созданию клинических биомаркеров для диагностики, прогноза и терапевтического применения.

**T. Jess** (Дания) показала, что лечение иммуносупрессивными препаратами, такими как тиопурины, может повышать риск немеланомного рака кожи (НМРК). Тиопурины обладают особенно вредным воздействием на чувствительность ДНК к солнечному ультрафиолетовому излучению. При этом биологически обосновано предположение, что пациенты, которые принимают тиопурины, подвергаются повышенному риску этого заболевания. В то же время у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника может иметь место независимый от лечения риск НМРК, связанный с общей иммунной дисфункцией. Для уточнения необходимы дальнейшие исследования.

