

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg week

new horizons, fresh ideas

2014

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, О.Я. Бабак, д.м.н., професор,
А.Э. Дорофеев, д.м.н., професор, И.Н. Скрипник, д.м.н., професор, О.В. Швець, к.м.н.,
Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лолух, И.А. Коруля, В.В. Харченко, К.Б. Аксентейчук

Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели

20-23 октября в г. Вене (Австрия) прошла Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя – United European Gastroenterology Week (UEGW-2014), которую ежегодно проводит Европейская ассоциация гастроэнтерологии, эндоскопии и нутрициологии (EAGEN).

В работе гастро­не­дели приняли участие свыше 14 тыс. специалистов-гастроэнтерологов, эндоскопистов, гепатологов, нутрициологов, педиатров, фармакологов из более чем 150 стран Европы, Азии, Америки. В рамках гастро­не­дели было проведено десятки симпозиумов, сессий, круглых столов. В составе украинской делегации в работе гастро­не­дели приняли участие практические врачи, ученые со всех регионов страны.



Во время гастро­не­дели (21 октября) было проведено заседание президиума Украинской гастроэнтерологической ассоциации (на фото), на котором был рассмотрен ряд вопросов жизнедеятельности Ассоциации. Кроме того, была проведена конференция в режиме онлайн с участием таких городов, как Киев, Львов, Харьков, Одесса и Днепрпетровск, во время которой врачи смогли услышать новую информацию по основным вопросам, обсуждаемым на гастро­не­деле.



Будущее здравоохранения в Европе: «ледниковый период» или «золотой век»?

В рамках гастро­не­дели состоялся интересный симпозиум, посвященный будущему развитию медицины: «Здравоохранение в Европе 2040 г. – сценарий относительно заболеваний ЖКТ и печени». Было отмечено, что сотни тысяч европейцев ежегодно погибают от заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти патологии являются наиболее частой причиной первичных обращений к врачам и госпитализации. Более 1/3 всех острых госпитальных обращений связаны с заболеванием ЖКТ, и большинство европейцев посетили гастроэнтеролога по меньшей мере один раз за свою жизнь.

В связи с неизбежными изменениями внешней среды и необходимостью лучше им противостоять, а также с целью подготовиться к будущему Рабочая группа UEG по разработке дальнейших вариантов развития предложила ряд сценариев, которые могут оказать влияние на возможности гастроэнтерологической помощи в перспективе.

В рамках симпозиума выступили М. Farthing, N. Tharag (Великобритания), G. Burisch (Дания), T. Magra (Италия).

При построении сценариев здравоохранения-2040 были учтены как факторы, влияющие на нашу повседневную жизнь, но которые отдельный индивидуум не может изменить, так и индивидуальные факторы: политические коллизии; изменения климата; глобализация; миграция; религия; технология; научные открытия; резистентность к препаратам; самолечение; низкий комплаенс; социальное неравенство; старение населения; алкоголь и табакокурение; пищевая промышленность; будущее семейной и домашней медицины; будущее врача; изменение характера диагностики и лечения; стандартизация здравоохранения.

После многочисленных дебатов и дискуссий были предложены три одинаково вероятных сценария.

Один из сценариев развития – «ледниковый период». Истощение национальных ресурсов, изменение климата, постарение населения и экономический кризис способствуют обнищанию в Европе.

Европейский Союз более не существует, большая часть населения бедна, уровень безработицы довольно высокий, религиозные группы и альтернативные секты «здоровья» приобретают большое влияние. Свою лепту вносит также ухудшение внешней среды, включая загрязнение, повышенное содержание потенциальных канцерогенов. При «ледниковом периоде» развивается «раздвоенная» система оказания медицинских услуг, что приводит к коллапсу общественного здравоохранения в Европе. Старшее население, увеличение количества возрастных хронических болезней, таких как рак, резистентность к антибиотикам, а также отсутствие новых препаратов и распространение заболеваний, эпидемий – все это факторы, угрожающие популяции. Социальная необеспеченность людей и плохое финансирование здравоохранения способствуют повышению заболеваемости и смертности в общей популяции.

Большая часть населения не имеет доступа к медицине, а также подвергается болезням, ассоциированным с алкоголем, курением, ожирением. От отчаяния пациенты обращаются к альтернативной медицине или самолечению. Для богатого меньшинства существует прекрасная медицина, доступная в частном секторе. Наука становится зависимой от рынка, и страховые компании доступны только тем, кто может платить. Медицинские работники покидают Европу в поисках лучших условий и доступа к современным достижениям технологий и лечения. Пациенты также все чаще ищут помощи вне Европы.

Другой вариант развития событий – «силиконовый период». Во время этого периода общие тенденции и кризис привели к изменениям на всех уровнях, таких как личное поведение, социальные приоритеты, промышленные стратегии и правительственная политика. Рост населения стимулировал инновации, что привело к широкому внедрению технологий. Социальные мероприятия направлены на сектор здравоохранения.

Европейский Союз все еще существует и вкладывает средства в модернизацию законопроектов в области здравоохранения по всей Европе. Имеется значительная популяция иммигрантов, пользующихся социальной безопасностью, что стимулирует использование ресурсов здравоохранения. Развитие технологий в «силиконовый период» способствует появлению высокотехнологического, экономически эффективного здравоохранения.

Разработаны e-алгоритмы, детализирующие профиль многих заболеваний благодаря генетическому скринингу с момента рождения. Люди ответственно относятся к мониторингованию своего здоровья, что способствует созданию электронных (e-health) карт пациентов. После внедрения электронных карт здоровья роль врача изменяется – вместо предоставления обеспечения здравоохранения врач ассистирует больному и помогает ему в понимании его e-health данных (электронных). Взаимопонимание и сотрудничество принесут пользу больному. Широкое распространение медиасредств способствует внедрению научных достижений.

В то же время введение в практику e-health (электронного здоровья) сопряжено с новой монетарной системой, которая несет риск использования неофициальных средств и даже криминальной опасности.

Третий сценарий – «золотой период». Приток иммигрантов и обширное перемещение европейцев привело к созданию объединенной Европы с разносторонней культурой. Перед нами – Соединенные Штаты Европы (СШЕ – USE) без границ, со стандартизированным обучением, системами экономики и законодательства, с универсальным доступом к медицинской помощи для всех. Экономический рост замедляется, особое внимание обращается на состояние внешней среды и на профилактическую медицину. Мир и стабильность характеризуют «золотой век» в Европе.

Под воздействием мощного централизованного общественного сектора частный сектор помогает внедрению обязательных профилактических программ. Детей с детства обучают важности сохранения здоровья, и у всех имеется позитивное отношение к профилактике заболеваний. В Европе существуют постоянно действующие основанные на профилактике стратегии, политика и практика. Высококачественная, экономически эффективная медицина доступна для всех, обеспечивается первично посредством e-health инициатив, поликлиник, недорогих медицинских центров

и помощи на дому. В Европе проводится постоянное медицинское образование и обучение по всему континенту. Врачи продолжают выполнять традиционную роль и обеспечивают пациентов помощью. Пациенты все больше используют электронную платформу для общения с профессиональными медиками и свободно перемещаются по Соединенным Штатам Европы для получения медицинской помощи и консультаций у лучших специалистов в специальных центрах.

Новые ингибиторы протонной помпы для решения старых проблем

Во время проведения гастро­не­дели состоялся ряд спонсорских симпозиумов, где были представлены новые поколения медицинских препаратов для лечения гастроэнтерологической патологии. В частности, на спонсорском симпозиуме «Новые ингибиторы протонной помпы для современных пациентов» профессором Peter Malfrather была представлена общая картина распространения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в мире, экономические затраты, которые несут разные страны в связи с заболеваемостью, и обобщенная оценка эффективности лечения симптомов ГЭРБ при помощи ингибиторов протонной помпы (ИПП). Было показано, что применение ИПП наиболее эффективно купирует типичные кислотозависимые симптомы при ГЭРБ, такие как изжога, загрудинная боль, в меньшей степени регургитация у пациентов, у которых наблюдается корреляция симптомов с эпизодами патологического кислотного гастроэзофагеального рефлюкса (рН+). Однако уменьшение внепищеводных симптомов, в частности кашля, охриплости, проявления рефлюксной астмы, особенно у больных, у которых появление этих симптомов не связано по времени с кислотным рефлюксом, наблюдается у значительно меньшего количества пациентов, пролеченных ИПП. Таким образом, автор доклада делает вывод, что в настоящее время сохраняются определенные трудности в назначении наиболее точной индивидуальной кислотосупрессивной терапии.

Профессор David Metz изложил данные о направлениях усовершенствования терапии ИПП и направлениях в синтезе новых, более усовершенствованных ИПП. Несмотря на то что ИПП являются наиболее эффективными в лечении кислотозависимых заболеваний, в частности ГЭРБ, часть пациентов остаются резистентными к терапии ИПП по разным причинам. Поэтому в мире продолжается изучение новых форм ИПП. Докладчик представил обзор таких исследований и их результаты. В частности, продолжается изучение влияния тенапрозола в исследованиях I фазы в Индии и II фазы в Корее, завершено исследование III фазы илапрозола. Препарат зарегистрирован к употреблению в Южной Корее, также в этой стране завершено исследование III фазы S-пантопрозола, разрешены к применению пантопрозол-магний и деклансопрозол с двойным замедленным высвобождением действующего вещества. Деклансопрозол является R-энантиомером лансопрозола и официально шестым ИПП, разрешенным к использованию в США. R-энантиомер лансопрозола катализируется преимущественно системой цитохрома CYP2C19, но имеет меньшую аффинность к этому ферменту в сравнении с рацематом лансопрозолом, а следовательно замедленный клиренс. Отличительной особенностью препарата является форма выпуска: капсулы с двойным замедленным высвобождением. Каждая капсула содержит 2 типа гранул с pH-зависимым высвобождением препарата, 1 часть – при pH 5,5 и 2 часть – при pH 6,75. Такой состав капсулы дает возможность удерживать pH на необходимом уровне в течение суток при однократном приеме препарата независимо от приема пищи. Продолжаются исследования эффективности препаратов ИПП в сочетании с другими компонентами. В частности, ожидается начало исследования III фазы препарата, содержащего омепразол и янтарную кислоту, пантопрозола в комбинации с домперидоном (завершено исследование III фазы, однако данные пока не опубликованы); омепразол немедленного высвобождения в комбинации с бикарбонатом натрия зарегистрирован в США, Индии, России.

R. Hunt (Канада) посвятил свой доклад безопасности использования ИПП. Было отмечено, что при плохом проглатывании и нарушенной моторике ИПП могут индуцировать эзофагит. В связи с затруднением процесса глотания

у пожилых людей, отдельных больных, а также в детском возрасте возникла необходимость создания перорально растворимых таблеток. По этой причине была разработана орально растворимая таблетка лансопризола 30 мг, содержащая 7 слоев микропланшетов. Она быстро растворяется на языке, ее можно растворять в воде, добавлять в пищу или вводить через зонд. Такая таблетка может использоваться в педиатрии, гериатрии и у больных со сниженным интеллектом.

Функциональная диспепсия

Большое внимание было уделено одной из особо сложных проблем в гастроэнтерологии — функциональной диспепсии (ФД). В секции «Новые мысли о функциональной диспепсии» **Jan Tack (Бельгия)** посвятил свой доклад диагностическим критериям ФД и вопросу их применения в клинической практике. Как известно, около 50% пациентов, наблюдаемых гастроэнтерологами, имеют симптомы, наличие которых не может быть объяснено обычными диагностическими методами (эндоскопией, радиологическими исследованиями, гистологическими и биохимическими тестами). Считается, что наличие симптомов у этих пациентов связано с нарушениями моторики и чувствительности. На сегодняшний день для постановки диагноза «функциональная диспепсия» все еще используются Римские критерии III (2006 г.). У части пациентов возможно присутствие перекреста с ГЭРБ, синдромом раздраженного кишечника (СРК). В некоторых случаях может наблюдаться наличие у больных перекрестного синдрома с обеими патологиями, что не исключает диагноз ФД. ГЭРБ может сопровождаться диспепсическими симптомами. При наличии типичных симптомов рефлюкса у пациента должен быть поставлен предварительный диагноз ГЭРБ.

В докладе рассматривались патофизиологические механизмы постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) и эпигастрального болевого синдрома (ЭБС). При ПДС и ЭБС в одинаковой степени нарушается опорожнение желудка от твердой пищи; гиперчувствительность к растяжению желудка больше выражена у пациентов с ЭБС; ослабленные accommodations желудка значительно более выражены у пациентов с ПДС, чем при ЭБС. В исследовании, проведенном Carbone et al., инфекция *H. pylori* выявлялась у 7-8% пациентов с ПДС, при ЭБС *H. pylori* не обнаруживалась.

Также были освещены результаты исследований распространенности ФД в различных регионах: исследования Kalixanda (в скандинавских странах), Loianciand Monghidoro (Италия) и Olmsted (США). Результаты проведенных в Скандинавии и Италии исследований показали более высокую распространенность ПДС, чем ЭБС; в исследовании, проведенном в США, выявлено приблизительно одинаковую распространенность ПДС и ЭБС.

Ученым удалось разработать новый алгоритм ведения пациентов с ФД (Camilleri and Stanghellini, NRGH, 2013): при наличии диспепсических симптомов устанавливают предварительный диагноз «неисследованная диспепсия». Исключается прием препаратов, которые могут являться причиной возникновения диспепсии, назначается эмпирическая терапия, включающая метод test and treat, при наличии *H. pylori* или ИПП, прокинетики. После дообследования пациентам с установленной органической патологией проводится лечение в зависимости от выявленного заболевания. При постановке диагноза ФД у больных осуществляется терапия в зависимости от типа ФД: при ПДС назначаются прокинетики, 5НТ1А-агонисты, акотиамида, при неэффективности — ИПП; при ЭБС применяют ИПП, при неэффективности — прокинетики, 5НТ1А-агонисты, акотиамида. При отсутствии эффекта от терапии показано назначение антидепрессантов.

Продолжаются поиски эффективных лекарственных средств для лечения пациентов с ФД. Одним из перспективных лекарственных средств является препарат Acotiamide, назначаемый в дозе 100 мг 3 раза в день. Анализ исследований II и III фазы показал, что эффективность препарата при ЭБС не превышает таковую у плацебо, но при ПДС его действенность значительно превышает плацебо (исследования проведены в Японии и Европе). По данным японского исследования, препарат эффективен при длительной терапии у пациентов с ПДС.

Продолжается обсуждение проблемы ФД и наличия *H. pylori*. Уменьшение симптомов после эрадикации *H. pylori* у пациентов с ФД показано в многоцентровом рандомизированном проспективном когортном исследовании (Xu et al., 2013). В группах пациентов (ПДС и ЭБС) с успешно проведенной эрадикацией наблюдалось уменьшение симптомов на 52-й неделе после эрадикации по сравнению с больными, у которых эрадикация не проводилась или была неудачной. В этих группах наблюдалось ухудшение симптомов.

В заключение был сделан вывод об отсутствии абсолютных предикторов ответа на лечение или отсутствия ответа, весьма ограниченном клиническом значении критериев ФД. Необходимы новые подходы к диагностическим критериям ПДС и ЭБС, которые в настоящее время разрабатываются.

В докладе Stephan Bischoff (Германия) освещалась роль пищевой аллергии при диспепсии. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость может быть ассоциирована с (функциональной) диспепсией, однако контролируемые исследования по изучению и доказательствам такой

ассоциации отсутствуют. Отрицательные реакции на пищу часто наблюдаются у пациентов с (функциональной) диспепсией, они могут быть IgE или IgG-опосредованными (пищевая аллергия), клеточно-опосредованными (эозинофилия), неиммунными (липиды, белки, кислоты, объем пищи, глютен и т.д.).

Отрыжка, икота, аэрофагия

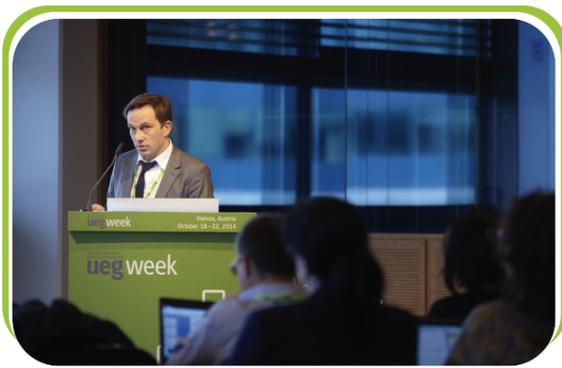
Большой интерес вызвала секция, посвященная ведению пациентов с редкими функциональными гастроинтестинальными расстройствами: отрыжкой, аэрофагией, руминацией и икотой.

Ведению пациентов с отрыжкой и аэрофагией был посвящен доклад **Arjan Bredenoord (Нидерланды)**. Основным методом диагностики чрезмерной отрыжки является 24-часовой пищеводный импеданс-мониторинг. Исследовался эффект отвлечения внимания на частоту отрыжки у 10 пациентов с чрезмерной отрыжкой. Проведено исследование эффекта речевой терапии: применение эзофагеальной речи, применялось 10 сессий по 45 мин. Для применения методики необходимы опытные логопеды. Терапия направлена на объяснение механизма, создание осведомленности о заболевании, обучение голосовому контролю — дыхание, речевые упражнения. Применение речевой терапии улучшило состояние у 10 пациентов из 11. Для лечения чрезмерной отрыжки применяется речевая терапия (логопедия) и поведенческая терапия.

Лекцию по икоте прочел **Mark Fox (Швейцария)**. Длительная (стойкая) икота, продолжающаяся более 48 ч и присутствующая более 1 мес, — редкое явление. Данное состояние требует всестороннего обследования пациента и лечения. Существует множество причин икоты: генетические, неврологические, раздражение вагуса/диафрагмального нерва, гастроинтестинальные расстройства, заболевания органов грудной клетки, кардиологические, токсико-метаболические, ятрогенные, послеоперационные, психогенные.



На сегодня протоколов или консенсусов по ведению пациентов с икотой не существует. Назначается эмпирическая терапия: хлорпромазин (не рекомендуется длительно из-за неврологических побочных эффектов) в дозе от 25 мг до 75 мг (максимальная доза), применение высоких доз ограничено из-за побочных эффектов (вызывает сонливость). Используется акупунктура. Не эффективны ИПП в двойных дозах, баклофен, габапентин.



Выводы: икота — это миоклоническое сокращение диафрагмы. Для лечения используется ограничение продуктов, часто вызывающих икоту. Трудноизлечимая (стойкая) икота ассоциирована с целым рядом патологических состояний. Начальное ведение сфокусировано на выявлении возможных причин. Эмпирическая терапия направлена на модуляцию диафрагмальной / вагусной функции. Используется немедикаментозная терапия: дыхательные упражнения, пакеты со льдом на шею. Фармакологическая терапия: баклофен, хлорпромазин, габапентин.

Michiel van Wijk (Нидерланды) осветил проблему руминации у младенцев, подростков и взрослых. Для диагностики используются Римские критерии III. Эпидемиология у взрослых: нет данных о распространенности, считается редкой патологией; в настоящее время стала выявляться чаще, среди заболевших преобладают женщины. Может ассоциироваться с умственной отсталостью, нарушением пищевого поведения (пищевыми расстройствами, в основном с булимией), эмоциональными, психическими нарушениями,

стрессовыми ситуациями. Большинство взрослых обладают нормальным уровнем интеллекта и не имеют психиатрического диагноза. В большинстве случаев причина не может быть выявлена. Эпидемиология у подростков: перекрестное исследование, проведенное среди подростков в возрасте 12-16 лет, выявило распространенность руминации у 5% опрошенных. Начало заболевания в большинстве случаев ассоциировалось с вирусными инфекциями (у 43%), с невирусными заболеваниями (у 7%), эмоциональными стрессами (7-10%), физическими повреждениями (4%). Эпидемиология у младенцев: данных нет, считается редкой патологией; потенциально летально для младенцев, ассоциировано с жестоким и пренебрежительным обращением с ребенком.

Патофизиология руминации: процесс индуцируется повышением интрагастрального давления, которое превосходит давление нижнего пищеводного сфинктера; умышленное, но часто непроизвольное сокращение мышц живота; возможно присоединение гастроэзофагеального рефлюкса (вторичная руминация) и супрагастральная отрыжка.

Диагностика у взрослых и подростков основана на данных анамнеза и использовании Римских критериев III. Для диагностики также используется манометрия с высоким разрешением / антродуоденальная манометрия, комбинированная импеданс-манометрия. Диагностика у младенцев основана на клинической картине, инвазивные тесты противопоказаны.

В лечении взрослых используется «поведенческая терапия», главным образом, диафрагмальное дыхание, такие лекарственные препараты, как баклофен, а также фундопликация. Терапия подростков предусматривает диафрагмальное дыхание, мультидисциплинарное стационарное лечение при тяжелом течении с привлечением психологов, гастроэнтерологов, диетологов, психотерапевтов, специалистов по отдыху и др. Описаны клинические случаи с использованием жевательной резинки. Лечение младенцев направлено на помощь родителям (помочь изменить отношение к себе и ребенку, понять психические и эмоциональные потребности ребенка).

Keith Lindley (Великобритания) посвятил выступление циклической рвоте. Для диагностики используются Римские критерии III. Популяционное исследование у детей, проведенное в Ирландии, выявило распространенность синдрома циклической рвоты (СЦР) 3,15/100 тыс./год, средний возраст начала заболевания — 4 года, в 46% случаев заболевание начинается в возрасте младше 3 лет, 85% детей пропускали школу в связи с болезнью, 44% были госпитализированы. В течение СЦР выделяют 4 фазы: 1 — нет симптомов, 2 — продромальный период, характеризующийся тошнотой, нарушением антральной миоэлектрической активности, повышением уровней вазопрессина, адреналина, АКГТ, пролактина, наличием вегетативных проявлений (симпатических — тахикардия, потливость, парасимпатических — расслабление проксимального отдела желудка, саливация), 3 — эпизод рвоты (позывы на рвоту/рвота, протрация/энцефалопатия, дистония, гипертонзия, задержка мочи, вегетативная активация), 4 фаза — разрешение (выздоровление). Начало эпизода рвоты провоцируют инфекции, стрессы (как положительные, так и отрицательные), недосыпание, диета, менструация.

Для диагностики используются общеклинические исследования (анализы крови, мочи), уровня липазы/амилазы, кальция, FBC, LFT, метаболического профиля (во время эпизода), тест на беременность, контрастные исследования верхнего отдела ЖКТ. Дальнейшие исследования: верхняя эндоскопия и биопсия, МРТ мозга, вестибулярные функциональные тесты. Постановка диагноза «синдром циклической рвоты» требует исключения патологии, имитирующей СЦР, определение патологии, усугубляющей синдром.

Лечение СЦР в I фазе направлено на предотвращение эпизода (профилактика мигрени — ципрогептадин, amitriptilin, пропранолол). 2 фаза предусматривает применение лоразепама и/или ондансетрона, анальгетиков для снятия абдоминальной боли, использование сна, назначение триптана для снятия головной боли. 3 фаза нацелена на прекращение эпизода: лоразепам и ондансетрон, при неудаче седация хлорпромазин + дифенгидрамин. 4 фаза — лечение направлено на профилактику развития рецидива, диета. Антимигренозная профилактика СЦР: препараты 1-й линии — пизотилен, пропранолол, препараты 2-й линии — amitriptilin, топирамат, низкие дозы флуоксетина, препараты 3-й линии — клонидин, коэнзим Q10, другие препараты — суматриптан. Эмпирически — L-карнитин.

В одном из исследований выявлена высокая эффективность терапии СЦР при применении комбинированного лечения с использованием коэнзима Q10, L-карнитина и amitriptilina (Richard G. Boles, 2011). Также показана эффективность блокатора NK1-рецепторов.

Вирусные гепатиты: роль новых ингибиторов протеаз

Внимание европейских гепатологов по-прежнему привлекает проблема лечения хронических вирусных гепатитов. **M. Manns (Германия)** и **P. Ferenci (Австрия)** в своих докладах остановились на новых схемах лечения хронического гепатита С (ХГС) без использования пегилированного интерферона (пегИФН) и рибавирина. Хотя ингибиторы

Продолжение на стр. 10.

2014

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, О.Я. Бабак, д.м.н., професор,
А.Э. Дорофеев, д.м.н., професор, И.Н. Скрипник, д.м.н., професор, О.В. Швець, к.м.н.,
Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух, И.А. Коруля, В.В. Харченко, К.Б. Аксентейчук

Обзор материалов 22-й Европейской гастроэнтерологической недели

Продолжение. Начало на стр. 8.

протеазы первого поколения (телапревир и боцепревир) могут использоваться у больных вирусным ХГС, эти схемы ассоциируются со значительной токсичностью и лекарственным взаимодействием при высокой стоимости, что ограничивает их потенциальную пользу. Тройная антивирусная терапия с телапревиrom и боцепревиrom оказалась менее эффективна при генотипе 1a, СТ и ТТ полиморфном 1L-28V, а также у пациентов, не ответивших на предшествующее лечение пегИФН/рибавирином. Второе поколение противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) включает ингибиторы протеазы NS3/4A, полимеразы HCV и неструктурного репликативного вирусного белка NS5a. К 2014 г. ряд ПППД успешно завершили прохождение клинических испытаний II фазы и будут доступны в практике. К ингибиторам протеазы относятся телапревир, боцепревир, симепревир, фалдапревир, асунапревир, совапревир и др. Ингибиторы NS5a: даклатасвир, ледипасвир, саматасвир, ингибиторы полимеразы: софосбувир, делеобувир.

Комбинация ингибиторов NS5a и второго поколения NS3/4A протеазы или полимеразы без интерферона, но с рибавирином дала очень хороший результат (стабильная вирусологическая ремиссия в 90% случаев) с эффективностью при всех генотипах, меньшей токсичностью и при более коротком сроке лечения. Однако следует отметить, что все настоящие данные получены на небольших группах больных без прогрессирующего заболевания печени. Исследуется возможность использования новых ПППД в режимах без ИФН после трансплантации печени.

Согласно рекомендациям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) в 2014 г. в Европейском Союзе были лицензированы следующие ПППД:

- софосбувир (нуклеотидный аналог ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы) назначается в дозе 400 мг 1 раз в день;
- симепревир — ингибитор NS3/4A протеазы, доза 150 мг 1 раз в день;
- даклатасвир — ингибитор NS5a, доза 60 мг 1 раз в день.

Эти препараты рекомендуются вводить в схемы лечения больных со всеми генотипами ХГС как с пегИФН/рибавирином, так и без пегИФН и/или рибавирина в различных комбинациях.

Одним из наиболее важных представляется международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы ADVANCE, результаты которого были озвучены на одном из симпозиумов. Исследование включило 1088 пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее не получавших лечение. Цель исследования заключалась в оценке эффективности двух режимов по длительности приема телапревира (8 и 12 нед) в комбинации с пегИФН α2a и рибавирином, а также в сравнении тройной терапии со стандартным лечением.

Общая продолжительность терапии составила 24 или 48 нед. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные, получавшие комбинированное лечение телапревиrom, пегИФН и рибавирином в течение 8 или 12 нед с последующим продолжением терапии пегИФН и рибавирином, значительно чаще достигали устойчивого вирусологического ответа — 69 и 75% соответственно в сравнении с получавшими стандартный курс лечения, эффективность которого составила 44%.

Была подтверждена эффективность терапии с применением симепревира в случае ХГС генотипа 1 в комбинации с пегИФН альфа и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечения или у которых предшествующее лечение на основе интерферона было неэффективным.

Новое в лечении печеночной энцефалопатии

В 2014 г. были приняты практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и EASL относительно печеночной энцефалопатии (ПЭ) при хронических заболеваниях печени. В докладе Р. Fegenci (Австрия), касающемся проблемы лечения ПЭ, были отражены основные положения этого консенсуса. ПЭ следует классифицировать согласно типу основного заболевания, тяжести проявлений, длительности и провоцирующих факторов, к которым относятся инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, передозировка диуретиков, электролитные нарушения, запор и другие неидентифицированные факторы. Обращается внимание на важность устранения этих провоцирующих факторов, что само по себе приводит к улучшению у 90% больных. В лечении больных с ПЭ рекомендуется использовать следующие препараты: невсасывающиеся дисахариды — к ним относится лактулоза, которая благодаря пребиотическому

эффекту, ацидифицирующим свойствам, слабительному эффекту и невысокой стоимости остается препаратом первого выбора в лечении больных с ПЭ.

Рекомендуется назначать по 25 мл сиропа лактулозы каждые 12 ч до появления 2 раз в день мягкого стула. Следует помнить, что передозировка лактулозы может вызывать такие осложнения, как дегидратация, гипернатриемия, тяжелое раздражение кожи в перианальной области, и даже спровоцировать ПЭ. Рифаксимин изучен в ряде сравнительных исследований, где была подтверждена его эффективность и хорошая переносимость. В 3 сравнительных исследованиях по применению рифаксимиона при длительной циклической терапии на протяжении 3-6 мес у больных с обратимой ПЭ было отмечено улучшение когнитивной функции и снижение аммониемии. При этом рекомендуется применять рифаксимин совместно с лактулозой. Такая комбинация является лучшей документированной схемой для поддержания ремиссии у больных, уже имевших один или более эпизодов ПЭ. Пероральные препараты аминокислот с разветвленной цепью согласно результатам метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований улучшают состояние больных с ПЭ. В то же время внутривенное введение таких препаратов было неэффективным.



Препараты, влияющие на метаболизм аммиака: орнитин-фенилацетат был изучен при ПЭ, но нужны дальнейшие исследования. Глицерилфенилбутират на фоне стандартной терапии (лактюлоза + рифаксимин) способствовал уменьшению эпизодов ПЭ и частоты госпитализации. L-орнитин-L-аспарат при внутривенном введении приводил к улучшению психометрических тестов и посттрандильного уровня аммиака в венозной крови. Пероральное введение этого препарата было неэффективно. Что касается



пробиотиков, их применение, подобно лактулозе, снижало появление повторных эпизодов ПЭ. Показано применение ингибиторов глутаминазы. Портосистемное шунтирование стимулирует ген интестинальной глутаминазы, поэтому применение ингибиторов интестинальной глутаминазы может уменьшать количество аммиака, продуцируемого в кишечнике. Неомидин — антибиотик, который давно используется в лечении ПЭ. Он является ингибитором глутаминазы. Метронидазол может использоваться только в виде коротких курсов, так как его длительное применение сопряжено с ото-, нефро- и нейротоксичностью. Флумазенил используется редко, по той причине что он способствует транзиторному улучшению ментального статуса, не улучшая показатели выживаемости. Последние рандомизированные контролируемые исследования внутривенного введения альбумина или изотонического раствора у больных с повторной ПЭ, получавших рифаксимин, не выявили разрешения ПЭ, но отметили улучшения выживаемости. Принято соглашение о том, что больным с ПЭ не следует назначать низкобелковое питание. Рекомендуемое потребление энергии — 35-40 ккал/кг при условии идеальной массы тела. Суточное потребление белка составляет 1,2-1,5 г/кг. Некоторое ограничение белка рекомендуется только в первые несколько дней появления ПЭ, но в последующем

его не следует продолжать. С целью уменьшения общего количества белка предпочтительно замещать его молочным, растительным белком или пероральным приемом аминокислот с разветвленной цепью. Результаты 11 исследований по изучению этих аминокислот показали, что они благоприятно влияют на поддержание массы тела.

У больных с алкогольным циррозом печени с тяжелым дефицитом витамина D (<10 нг/мл) имеется повышенный риск смерти, более частое развитие бактериальной инфекции. Эксперты советуют на фоне сбалансированной диеты назначать Са (1000-1500 мг в сутки) и витамин D (400-800 МЕ в сутки). Это лечение способствовало уменьшению риска переломов и снижало развитие интеркуррентных инфекций.

Н. Wedemeier (Германия) посвятил свой доклад новым достижениям в гепатологии. Он обратил внимание на то, что хотя статины могут быть гепатотоксичными, они уменьшают портальное давление и улучшают выживаемость после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Также было отмечено, что при первичном билиарном циррозе применение безафибрата улучшает биохимические показатели в случае неэффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Согласно последним данным пентоксифиллин не следует применять при тяжелом алкогольном гепатите.

Было принято считать, что вирус гепатита E (ВГЕ) с энтеральной трансмиссией вызывает только острый гепатит, однако данные последних лет (S. Sharma, Индия) указывают на возможность развития хронического гепатита E (ХГЕ) у больных с измененным гормональным статусом и подавленным иммунитетом. К этой категории относятся пациенты, перенесшие трансплантацию органов, ВИЧ-инфицированные, онкогематологические больные. Многие случаи вирусного ХГЕ диагностируются по положительной реакции на РНК ВГЕ в сыворотке крови и стуле свыше 6 мес после начала болезни. Систематические рекомендации по лечению ХГЕ пока отсутствуют. Противовирусное лечение у больных на фоне иммунодефицита осложняется возможностью тяжелых побочных эффектов. Так, интерферон повышает риск отторжения трансплантата, а рибавирин может вызвать тяжелую гемолитическую анемию. Отмечено, что особенно тяжело протекает вирусный гепатит E у беременных (смертность составляет 15-20%). ВГЕ встречается преимущественно в южных странах, в Юго-Восточной Азии и Африке, он может вызывать также заболевание у животных, преимущественно у свиней.

Представлен анализ данных по поводу терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Во внимание принимались рекомендации относительно лечения данных заболеваний EASL и AASLD.

Многообразие эффектов УДХК определяет достоверное замедление прогрессирования заболеваний печени.

Медикаментозное лечение ПБЦ, как и других холестатических заболеваний печени, условно можно разделить на терапию желчными кислотами и другими препаратами. Среди терапевтических подходов, базирующихся на использовании препаратов желчных кислот, наиболее эффективным является применение УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут. УДХК обладает холеретическим, цитопротекторным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и гипохолестеринемическим эффектами. Длительный прием УДХК улучшает биохимические показатели, включая уровень сывороточного билирубина, выживаемость, замедляет гистологическое прогрессирование, развитие цирроза и портальной гипертензии.

AASLD рекомендует использовать УДХК в лечении ПБЦ. Эта рекомендация соответствует классу I (уровень доказательств А). Терапия УДХК также способствует снижению затрат на лечение пациентов с ПБЦ по сравнению с таковыми при использовании плацебо (К.М. Boberg et al).

В настоящее время предпринимаются попытки использования комбинации различных препаратов, в частности УДХК с метотрексатом, будесонидом, колхицином и др. Ни одна желчная кислота, помимо УДХК, в настоящее время не рекомендована для лечения ПБЦ.

Проблема оверлап-синдрома, состоящего в сочетании у одного пациента ПБЦ и аутоиммунного гепатита (АИГ), очень сложна как в плане неблагоприятных исходов заболевания, так и его лечения. Учеными проведен ретроспективный анализ результатов различных стратегий лечения у 88 пациентов с диагнозом ПБЦ-АИГ из 7 центров в 5 странах. Авторы делают заключение, что при сравнительно нетяжелых формах ПБЦ-АИГ в большинстве случаев может быть эффективной УДХК-монотерапия. Тяжелые формы заболевания требуют сочетания УДХК с иммунодепрессантами (Ozaslan E).

Gurung V. предоставил результаты обновленного Кокрановского обзора эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств при холестазах беременных. В метаанализ включили 21 испытание с участием 1197 женщин. В исследованиях изучалась эффективность 11 различных лекарственных препаратов и альтернативных средств, в том числе УДХК, холестирамина, адеметионина, дексаметазона, активированного угля, шалфея и др., в 15 различных прямых сравнениях и в сравнении с плацебо. Авторы обзора заключили, что из всех существующих подходов к терапии холестаза беременных наибольшая доказательная база накоплена для препаратов УДХК, особенно в отношении влияния на кожный зуд.

Продолжение в следующем номере.

