

Воспалительные заболевания кишечника: от современной классификации к эффективной терапии

Продолжение. Начало на стр. 12.

не повышает шансы больных БК на достижение устойчивой ремиссии, что было показано в исследованиях AZTEC и RAPID GETAID (Panes J. et al., 2013; Cosnes J. et al., 2013).

При тяжелой БК 1-2 недели неэффективного лечения преднизолоном дают повод для размышлений о целесообразности назначения анти-ФНО препарата в комбинации с иммуносупрессором, особенно у пациентов с предикторами неблагоприятного исхода.

Вторая лекция профессора S. Ghosh была посвящена общим принципам и моделям оказания специализированной помощи пациентам с ВЗК.

Стандарты ведения пациентов с ВЗК различаются в разных странах и регионах в зависимости от места оказания помощи, опыта специалистов, доступности диагностических методов и препаратов и других факторов. Стандартизация процессов повышает качество помощи, как это продемонстрировал лектор на примере клиники г. Калгари. К какому бы врачу не обратился пациент с ВЗК, он получает стандартизированное лечение в соответствии с едиными алгоритмами и доказательной базой. В г. Калгари наблюдаются 9600 больных с ВЗК. Из них 4500 пациентов получают биологическую терапию: 65% адалимумабом, 35% инфликсимабом.

Потенциал оптимизации помощи больным ВЗК состоит в ранней диагностике, прогнозировании течения заболевания и исходов, раннем терапевтическом вмешательстве с применением наиболее эффективных на данный момент препаратов биологической терапии, объективном контроле ремиссии с эндоскопической оценкой заживления слизистой оболочки кишечника.

Для начала следует уяснить, каковы цели терапии ВЗК. Купирование симптомов и клинической констатации ремиссии уже недостаточно. Высшими целями лечения являются замедление прогрессирования заболевания и достижение глубокой гистологической ремиссии. В последнее время происходит изменение концепции терапии ВЗК:

слизистой оболочки, покрывающих более 10% одного сегмента толстой кишки.

На рисунке 3 показана модель прогнозирования потребности в колэктомии у пациентов с ЯК, созданная на основании результатов исследования IBSEN (Cvancarova N. et al., 2010). Самый высокий риск колэктомии в течение 10 лет отмечается у пациентов моложе 40 лет с распространенным колитом, СОЭ >30 мм/ч, которые получали терапию кортикостероидами сразу после постановки диагноза.

Что касается организационных аспектов помощи больным ВЗК, то на примере клиники г. Калгари лектор акцентировал внимание на двух ключевых принципах – мультидисциплинарном подходе и стандартизации работы медперсонала путем составления клинических протоколов, алгоритмов принятия решений и контроля их выполнения. Вовлечение врачей разных специальностей в алгоритмы обследования и лечения пациентов с ВЗК, особенно в специализированных клинических центрах, необходимо в связи с тем, что ВЗК часто имеют внекишечные проявления: ревматологические, дерматологические, офтальмологические. Локальный протокол оказания помощи больным ВЗК основывается на национальной протоколе, международной доказательной базе и учитывает особенности и ресурсы конкретного лечебного учреждения. Грамотно составленный локальный протокол синхронизирует действия медперсонала и структурных подразделений (поликлиники, стационара, лаборатории, отделения радиологической диагностики и др.), сводит к минимуму визиты и лишние передвижения пациентов. Протокол регламентирует последовательность принятия решений в разных клинических ситуациях, включая отсутствие ответа на терапию, а также содержит индикаторы (критерии) качества помощи. Протоколы, которые используются в клинике г. Калгари, построены по принципу минимизации неэффективной терапии, снижения дозы кортикостероидов и раннего назначения анти-ФНО препаратов пациентам, которые могут получить от них максимальную пользу.

		СОЭ < 30 мм/ч	СОЭ > 30 мм/ч		
Возраст на момент постановки диагноза	<40 лет	8,0% 95% ДИ [5,5-10,5%]	29,9% 95% ДИ [25,8-34,1%]	Да	Лечение системными стероидами на момент постановки диагноза
	>40 лет	2,3% 95% ДИ [1,0-3,7%]	10,5% 95% ДИ [7,7-13,5%]		
		Проктит и левосторонний колит	Распространенный колит		
Локализация поражения на момент постановки диагноза					

Рис. 3. Модель прогнозирования потребности в колэктомии у пациентов с ЯК, созданная на основании результатов исследования IBSEN (Cvancarova M. et al. UEGW 2010, Abstract OP161)

на смену стратегии острого реагирования на симптомы и подавления воспаления приходит долгосрочная стратегия, которая ставит целью недопущение воспалительного повреждения тканей и стабильное удержание пациента в состоянии без воспаления.

Большое значение имеет индивидуальная оценка течения заболевания и прогноза. У пациентов с легкими проявлениями ВЗК без осложнений может быть целесообразной стратегия ступенчатого повышения интенсивности терапии (step-up) без применения иммуносупрессоров на начальном этапе во избежание развития побочных эффектов, в то время как у лиц с агрессивным течением заболевания оправдана стратегия top-down – раннее применение анти-ФНО препаратов, возможно, в сочетании с иммуносупрессорами во избежание возникновения осложнений, с последующим снижением интенсивности терапии по мере наступления ремиссии.

На агрессивное течение БК указывают ранний дебют заболевания (в возрасте до 40 лет), наличие перианальных осложнений, стриктур и пенетраций, глубоких дефектов

В заключение профессор Ghosh обратил внимание слушателей на то, что, кроме протоколов, важно учитывать ожидания и персональные цели пациентов, которые могут различаться даже в разные периоды лечения.

Мнение пациента также было представлено в рамках заседания. С короткой презентацией выступил лидер объединения пациентов с ВЗК Юрий Анатольевич Петров – врач по образованию, который перенес все тяготы болезни в поисках оптимальной для себя терапии.

«Надежда на будущее» – молодая всеукраинская организация пациентов, образованная в этом году. Цели деятельности организации – привлечение внимания общества к проблеме ВЗК, налаживание взаимодействия «пациент-врач», образовательная работа среди пациентов. Первыми шагами станут создание школы пациентов с регулярными встречами (1 раз в квартал), создание группы психологической поддержки, разработка информационных материалов.

Подготовил Дмитрий Молчанов



XXVII международная рабочая встреча Европейской группы по изучению Helicobacter pylori

12-13 сентября в г. Риме (Италия) состоялась ежегодная рабочая встреча Европейской группы по изучению Helicobacter pylori (Hp). На таких мероприятиях традиционно подводятся итоги по изучению различных аспектов, связанных с Hp-инфекцией (эпидемиологических, патофизиологических, клинических), а также намечаются перспективы дальнейших исследований в этой области.

Рабочая встреча открылась церемонией посвящения первооткрывателя Hp-инфекции, Нобелевского лауреата Б. Маршалла в почетные профессора Римского католического университета, после чего ученый прочел лекцию об истории открытия Hp-инфекции.

Рабочая повестка встречи началась с доклада, представившего новую Киотскую классификацию хронических гастритов (ХГ). Вначале было отмечено, что врачи разных субспециальностей пользуются разными классификациями ХГ (Сиднейско-Хьюстонская, OLGA, эндоскопические классификации и др.), что вносит определенную путаницу в этом вопросе. Кроме того, МКБ-Х хоть и разделяет ХГ и диспепсию, но не учитывает все разновидности первого заболевания (в частности, не выделяет хеликобактерные, аутоиммунные, эозинофильные типы патологии и рефлюкс-гастриты), не разделяет ХГ и дуодениты. В связи с этим в феврале 2014 года в г. Киото (Япония) состоялась встреча наиболее авторитетных в мире экспертов, которые приняли Киотский консенсус, подготовивший проект новой (этиологической) классификации ХГ для МКБ-ХI, принятие которой ожидается в следующем году. Согласно этой классификации ХГ подразделяется на:

- Hp-индуцированные гастриты;
- медикаментозно-индуцированные гастриты;
- аутоиммунные гастриты;
- гастриты, развившиеся вследствие специфических причин:
 - лимфоцитарный;
 - болезнь Менетрие;
 - аллергический;
 - рефлюкс-гастрит;
 - эозинофильный;
- инфекционные гастриты (нехеликобактерные):
 - бактериальные;
 - вирусные;
 - грибковые;
 - гастриты, вызванные паразитами;
 - желудочная флегмона;
- гастриты, возникшие вследствие других заболеваний (классифицируемых в других рубриках);
- гастриты, возникшие вследствие внешних причин;
- гастриты со специфическими эндоскопическими и патологическими особенностями (неспецифической этиологии);
- другие гастриты (неклассифицируемые).



С.М. Ткач

Кроме того, детально был рассмотрен вопрос о взаимоотношениях ХГ и функциональной диспепсии (ФД). Отмечалось, что «хронический гастрит» в зарубежной гастроэнтерологии как клинический диагноз в настоящее время ставится очень редко. В частности, в западноевропейских странах этим термином пользуются в основном морфологи, характеризуя выраженность структурных изменений слизистой оболочки желудка (часто в связи с инфекцией Hp) и их прогрессирование. Если же говорить о гастроэнтерологах-клиницистах, то они в своих работах при обнаружении соответствующих клинических симптомов применяют в аналогичных ситуациях термин «функциональная диспепсия», несмотря на наличие у таких пациентов эндоскопически и гистологически подтвержденных признаков ХГ. В отличие от западноевропейских стран, в Японии клиницисты не отказались от диагноза «хронический гастрит» и при этом практикуют постановку комбинации ХГ и ФД. То есть они не ограничиваются констатацией той или иной формы обнаруженного ХГ, а при наличии клинических симптомов дополняют его указанием на соответствующий вариант ФД, признавая тем самым, что эти клинические симптомы не связаны с имеющимся у пациента ХГ. По этой причине в Киотском консенсусе отдельно был выделен раздел о взаимоотношениях ХГ, ФД и Hp.

В частности, было отмечено, что точная роль Hp-инфекции при ФД остается предметом дискуссий. Большинство авторов считают, что Hp-инфекцию следует признать отдельной причиной появления диспепсических

симптомов. Поскольку согласно Маастрихту IV отчетливый клинический эффект эрадикация дает только у 1 из 12 больных, а долгосрочное наблюдение (более 1 года) не показало преимуществ эрадикации против плацебо, следует разделять ФД и Нр-ассоциированную диспепсию. Если после успешной эрадикации в течение 6-12 мес отмечается ремиссия, ставится диагноз «Нр-ассоциированная диспепсия», а если после успешной эрадикации в течение 6-12 мес улучшения нет, констатируется диагноз «функциональная диспепсия» и проводится соответствующее лечение (ИПП, прокинетики, антидепрессанты). Алгоритм диагностики

В частности, в отношении связи Нр и кардиоваскулярной патологии отмечалось, что по данным японских авторов, Нр-инфекция ассоциируется с высокими уровнями интерлейкина-6 и мозгового натрийуретического пептида, а CagA-позитивные штаммы могут играть роль в дестабилизации течения ИБС, особенно в сочетании с артериальной гипертензией и наличием *Chlamydomphila pneumoniae*. На сегодня не выявлено ассоциации между Нр и инсультами.

Отмечалось также, что Нр-инфекция строго ассоциируется с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина и сахарным диабетом (СД) 2 типа в возрасте старше 65 лет,

(больше, чем при тиреоидите Хашимото), усиливающуюся при наличии CagA-позитивных штаммов, а Jafarzadeh et al. обнаружили более высокую частоту и уровни ревматоидного фактора и антинуклеарных антител у Нр-позитивных больных с пептическими язвами.

Рассматривались вопросы о связи Нр-инфекции и гепатобилиарной патологии. В частности, Li et al. постулировали тесную взаимосвязь Нр и неалкогольной жировой болезни печени. Другие авторы обнаруживали более высокие уровни аммониемии у Нр-инфицированных больных с циррозом, а также отмечали хороший эффект эрадикации Нр при печеночной энцефалопатии. Sakr et al. сообщили о более выраженном циррозе и фиброзе печени при сочетании Нр и HCV, а Wang et al. — о более высоком риске смерти у Нр-инфицированных пациентов с раком печени. Отмечалось также, что Нр-инфекция может быть фактором риска развития билиарной патологии, в частности холангиокарциномы.

Метаанализ Chen et al. показал повышение относительного риска колоректального рака до 1,5 при инфицировании Нр. В то же время Risch et al. продемонстрировал снижение риска рака поджелудочной железы у пациентов с наличием CagA-позитивных штаммов Нр и повышение риска при наличии CagA-негативных штаммов. Была отмечена низкая частота Нр у пациентов с воспалительными заболеваниями кишки (30,5 против 57% при язвенном колите, 27 против 48% при болезни Крона) и

третья линия, у 1,2% — четвертая линия, у 0,5% — пятая линия эрадикации. У 4,3% пациентов отмечалась аллергия (у 77% — на пенициллины), у 47% были побочные эффекты (у 62% — легкие и короткие — 6,7 дней). Лечение досрочно было прервано в 4,2% случаев. Культура была получена у 15% больных, при этом в 57% случаев отмечалась резистентность. У 63% больных проводилась стандартная тройная терапия, у 12% — невисмутовая квадротерапия, у 14% — последовательная терапия, у 6,9% — висмутовая квадротерапия. Средний процент успешной эрадикации стандартной тройной терапии, которая в Европе пока чаще всего проводится в качестве первой линии эрадикации, находится на уровне 80%. Более высокий процент (90% эффективность) дает только квадротерапия (с висмутом и без висмута) и последовательное лечение. Наиболее эффективной на сегодняшний день схемой считается 10-дневная невисмутовая сопутствующая терапия (ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин) и гибридная (ИПП + амоксициллин 14 дней, затем ИПП + кларитромицин + метронидазол 7 дней), которые демонстрируют уровень эрадикации в 92-98%. Эффективность эрадикации повышается по мере удлинения курса лечения, улучшения комплаенса и при назначении эзомепразола (в составе эрадикационной терапии эффективнее эзомепразола в 1,8 раза).

Обобщенные результаты последнего метаанализа эффективности 1-й линии эрадикации представлены в таблице.

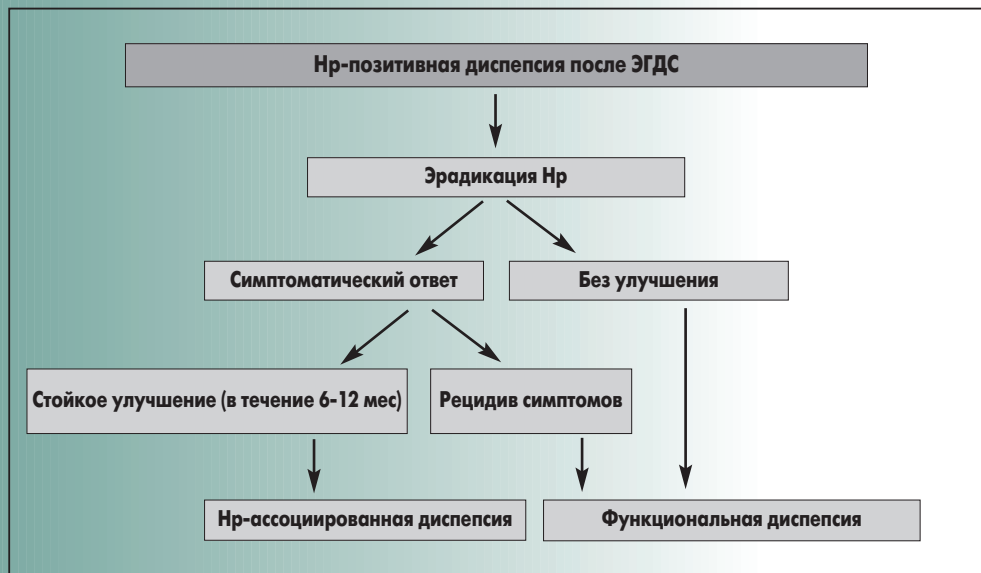


Рис. Алгоритм диагностики *H. pylori*-ассоциированной диспепсии

Нр-ассоциированной диспепсии представлен на рисунке.

Также рассматривались взаимоотношения Нр и желудочной микробиоты. В частности, отмечалось, что кроме Нр в желудке имеется еще большое количество комменсалов и других патогенов, включая другие виды *Helicobacter*. Удельный вес Нр среди всей микробиоты желудка составляет 87%. От взаимоотношений Нр и другой микробиоты во многом зависит рН и вся физиология желудка, а также характер патологического процесса. Если в желудке имеется всего три вида других комменсальных бактерий, Нр-индуцированное повреждение усиливается, в том числе повышается вероятность предраковых изменений (особенно при наличии бактерий рода *Kingella*).

Активно обсуждалась также гипотеза о том, что ротовая полость является важным резервуаром и источником Нр-инфекции. Есть много работ, в которых Нр рассматривалась в качестве причины периодонтитов, кариеса, галитоза воспалительных или неопластических изменений ротовой полости. Кроме того, наличие Нр в ротовой полости рассматривалось как вероятный фактор трансмиссии, реинфекции и неудачной эрадикации. Исследования последних двух лет показывали наличие 16S rDNA в биоптатах ротовой полости в 56% случаев, причем 46% из них были CagA-позитивными. Кроме того, корейские исследователи Song и Li получили достоверно более высокие уровни эрадикации у пациентов, получавших стандартную тройную терапию в сочетании с полосканием полости рта и лечением периодонтита.

Подробно рассматривались экстрагастральные манифестации Нр.

а также со снижением уровня инсулина в возрасте до 45 лет. Кроме того, обнаруживается строгая ассоциация между наличием Нр и осложнениями СД, в частности с нейропатией. В то же время эрадикация Нр не влияет на гликемический профиль у больных СД.

При рассмотрении связи Нр с неврологическими заболеваниями отмечено, что Нр-инфекция усиливает риск деменции, не связанной с болезнью Альцгеймера, в 1,6 раза, а эрадикация Нр снижает прогрессирование деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Отмечено, что Нр достоверно реже встречается у больных рассеянным склерозом, что может свидетельствовать о ее протекторной роли при этой патологии (гипотеза).

Были еще раз подтверждены данные о том, что Нр играет несомненную роль при необъяснимой железодефицитной анемии (в 38% случаев — основная причина), в том числе путем регуляции уровня гепсидина (системный регулятор гомеостаза железа). Эрадикация Нр приводит к исчезновению железодефицитной анемии у 64-75% больных. Кроме того, хорошо изучена роль Нр при иммунной тромбоцитопении (ИТП). Установлено, что она влияет на баланс Fcγ-рецепторов моноцитов и макрофагов. Кроме того, отмечается молекулярная мимикрия между тромбоцитами и пептидами Нр. Эрадикация дает отчетливый эффект при нетяжелой ИТП (у 80% в течение 4 мес), но не при тяжелой ИТП.

Была выдвинута гипотеза о том, что Нр потенциально может способствовать развитию аутоиммунной патологии. Метаанализ Sci et al. показал значительную роль Нр при болезни Грейвса

	Квадротерапия с висмутом	Последовательное лечение	Сопутствующая терапия
Стандартное тройное лечение	1,6	1,6	2,1
Квадротерапия с висмутом		1,0	1,3
Последовательное лечение			1,4

выдвинута гипотеза о том, что Нр оказывает протекторный иммуномодулирующий эффект на слизистую кишки и защищает от воспалительных заболеваний кишечника.

Сообщалось также о связи Нр-инфекции с осложненной беременностью и ее спонтанным прерыванием. Была показана эпидемиологическая связь Нр-инфекции с ХОЗЛ и раком легких, а также аденокарциномной гипертрофией. Отмечалось, что эрадикация Нр-инфекции приводила к улучшению течения центральной хориоретинопатии, а также оказывала выраженный эффект при дерматологических заболеваниях, в первую очередь — при хронической крапивнице. Сообщалось также о связи CagA-позитивности с плохой подвижностью сперматозоидов.

Впервые был представлен Европейский регистр по ведению Нр-инфицированных пациентов. В него были включены 5792 пациента, из них 3860 (58% — женщины, средний возраст составлял 57 лет) закончили наблюдение. Эрадикация в 53% случаев проводилась по поводу диспепсии, в 23% — относительно язвы. У 78% больных был осуществлен один курс, у 16% проводилась вторая линия, у 4,8% —

Впервые был также представлен новый К-замещенный блокатор кислоты вонопропан, антисекреторная активность которого значительно выше, чем у ингибиторов протонной помпы. В составе стандартной тройной терапии вонопропан приводил к эрадикации в 92,6% случаев (лансопрозол — в 75%), а при кларитромицинрезистентности в составе тройного лечения он был эффективен в 82% случаев (лансопрозол — в 40%). Эффект вонопропана не зависит от полиморфизма CYP2C19, и препарат имеет хороший профиль безопасности.

В качестве возможных путей повышения эффективности эрадикации в будущем рассматривается увеличение срока лечения (минимум — 10 дней), усиление кислотосупрессии (четвертные дозы ИПП, новые антисекреторные препараты), повышение комплаенса (упрощение схемы терапии), прием препаратов 4 раза в день, проведение эрадикации с учетом резистентности, применение новых антибиотиков (сифафлоксацин), проведение персонализированной (индивидуализированной) эрадикации (в зависимости от CYP2C19-статуса).