

## Публикации 2014 года, которые могут изменить клиническую гастроэнтерологию

По традиции, подводя итоги прошедшего года, предлагаем вниманию читателей краткий обзор зарубежных публикаций, которые, по мнению редакторов ведущих профильных изданий США, могут изменить существующие подходы к ведению гастроэнтерологических пациентов, терапии вирусного гепатита С, улучшить скрининг колоректального рака, а также определить направления исследований в ближайшем будущем.

### У пациентов с неопределенным риском холедохолитиаза не стоит откладывать проведение холецистэктомии

Существующие консенсусы рекомендуют выполнять эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) или эндоскопическую ультрасонографию (эндоскопическое ультразвуковое исследование — ЭУЗИ) перед удалением желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и четкими признаками холедохолитиаза, например, при наличии холангита, желтухи и визуализируемых при компьютерной томографии (КТ) конкрементов в общем желчном протоке. У пациентов с низкой вероятностью холедохолитиаза, например, при ЖКБ с неосложненным билиарным панкреатитом, рекомендуется сначала выполнять холецистэктомию, хотя у данной категории больных перед операцией все еще неоправданно часто применяется ЭРХПГ. В отношении пациентов с неопределенным или средним риском обструкции холедоха, например, при повышении уровня печеночных трансаминаз, но отсутствии холангита и при уровне билирубина <4 мг/дл, большинство консенсусов не дает особых рекомендаций по тактике ведения. Многие желчные камни спонтанно мигрируют в двенадцатиперстную кишку, при этом исчезает необходимость в дополнительных предоперационных исследованиях общего желчного протока.

В проспективном интервенционном рандомизированном исследовании на базе госпиталя Женевского университета (Швейцария) сравнивались две тактики ведения таких пациентов:

1) холецистэктомия и интраоперационная холангиография с переходом к ЭРХПГ, при визуализации камней в общем желчном протоке (основная группа);

2) предоперационное ЭУЗИ, затем ЭРХПГ (при визуализации камней в общем желчном протоке), затем холецистэктомия (контрольная группа).

Включали пациентов с умеренным риском обструкции холедоха, который определяли по следующим признакам: абдоминальная боль или острый холецистит, активность сывороточных трансаминаз  $\geq 2$  верхних границ нормы и конкременты желчного пузыря, видимые при обычном ультразвуковом исследовании. Исключали больных с холангитом, панкреатитом, уровнем билирубина >4 мг/дл или видимыми камнями в просвете холедоха. Эффективность лечения оценивали по длительности пребывания в стационаре, потребности в дополнительных вмешательствах, удовлетворенности пациентов качеством жизни. Наблюдение за больными продолжалось в общей сложности в течение 6 мес после операции.

В исследование включили 100 пациентов — по 50 в каждую группу. Исходы оказались лучше в экспериментальной группе, где без задержки выполнялась холецистэктомия.

Длительность лечения в стационаре у первично прооперированных больных составила в среднем 5 против 8 дней в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В основной группе потребовалось проведение намного меньшего количества дополнительных диагностических и лечебных процедур (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ЭУЗИ, ЭРХПГ): 25 против 71 в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В каждой из групп у 20% пациентов обнаруживали холедохолитиаз. Все выполненные процедуры ЭРХПГ успешно завершались освобождением холедоха от конкрементов. Частота осложнений была сопоставимой. Также не различались между группами показатели качества жизни больных при повторных опросах с использованием опросника EQ-5D-5L через 1 и 6 мес после выписки. За время наблюдения не зафиксировано ни одного случая смерти пациентов.

Результаты этого исследования свидетельствуют о целесообразности выполнения холецистэктомии с интраоперационной холангиографией, а при обнаружении

камней в холедохе — перехода к ЭРХПГ для извлечения конкрементов. Эта тактика оправдана у тех больных, которых принято относить к категории неопределенного риска холедохолитиаза. Таким образом, ЭРХПГ становится резервным методом, к которому можно прибегнуть лишь при реальной необходимости.

[Iranmanesh P. et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: A randomized clinical trial. JAMA 2014 Jul; 312: 137.](#)

### Новые схемы терапии хронического вирусного гепатита С 1 генотипа позволяют обойтись без интерферона

Пожалуй, наиболее впечатляющей новостью 2014 г. в области гепатологии стали успехи в лечении хронического вирусного гепатита С (ВГС), особенно у пациентов, инфицированных вирусом наиболее устойчивого 1 генотипа, которые плохо отвечают на стандартную комбинацию пегилированного интерферона и рибавирина. Прогресс связан с разработкой и внедрением ряда новых противовирусных препаратов прямого действия с лучшей переносимостью, которые, возможно, в ближайшем будущем позволят отказаться от традиционных схем с включением интерферонов. Ингибиторы вирусных протеаз симепревивир и софосбувир применяются в схемах терапии ВГС с 2013 года. Поскольку механизмы их действия различаются, возникла идея использовать комбинацию этих препаратов без назначения интерферона для лечения пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа.

В открытом рандомизированном исследовании COSMOS пациенты с HCV 1 генотипа, которые ранее не получали противовирусную терапию или у которых оказалась неэффективной терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, получали софосбувир (400 мг/сут) и симепревивир (150 мг/сут) в комбинации с рибавирином (1000–1200 мг/сут) или без него курсом 12 или 24 нед. Стойкий вирусологический ответ (СВО) на 12-й неделе после завершения курса терапии был достигнут у 154 из 167 пациентов (92%). Успех лечения не зависел от предыдущего опыта противовирусной терапии, наличия цирроза печени, мутационного статуса сагена интерлейкина IL28B, подтипа ВГС (1a или 1b), применения в схеме лечения рибавирина и длительности лечения (12 или 24 нед).

В этом небольшом исследовании, спонсированном компанией-производителем, получены высокие результаты лечения ВГС 1 генотипа с применением еще одной простой, безопасной и короткой (всего 12 нед) схемы терапии. В ближайшее время исследования III фазы определят ее место среди безинтерфероновых схем нового поколения. В 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) зарегистрировало в Соединенных Штатах уже два комбинированных препарата для пероральной терапии ВГС 1 генотипа без интерферона: Harvoni (ледипасвир с софосбувиром) и Viekira Pak (омбитасвир/паритапревир/ритонавир для приема по 2 таблетки 1 раз в сутки + таблетки дасабувира для приема 2 раза в сутки). По данным клинических исследований, Viekira Pak обеспечивает СВО у 91–100% больных, независимо от наличия фиброза и цирроза печени.

К сожалению, высокая стоимость противовирусных препаратов прямого действия ограничивает возможности их применения даже в странах с развитой страховой медициной, что стало темой публикации в газете New York Times. Стоимость 12-недельного курса лечения препаратом Viekira Pak составляет около 83 тыс. долларов, препаратом Harvoni — 94 тыс. долларов.

[Lawitz E. et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: The COSMOS randomised study. Lancet 2014 Jul 28; \[e-pub ahead of print\].](#)

### Исключение шести продуктов питания позволяет достигать ремиссии эозинофильного эзофагита

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) признан большинством исследователей иммуноопосредованным заболеванием. Несмотря на эффективность топических кортикостероидов в подавлении воспаления, частота рецидивов заболевания остается высокой. В развитии и поддержании эозинофильного воспаления слизистой пищевода важную роль играет пищевая аллергия. Поэтому в качестве долгосрочной стратегии ведения больных на основании положительных аллергологических тестов предлагалось исключать из рациона пациентов определенные продукты. Данная стратегия хорошо себя зарекомендовала у детей, но в недостаточной степени изучена у взрослых. В августе 2014 г. появилась очередная публикация на эту тему. В ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных пациентов с ЭоЭ Университета Северной Каролины (США) оценивали ответ на целевую элиминационную диету (исключались продукты на основе кожных прик-тестов или вызывающие симптомы по мнению пациента) или стандартную диету с исключением шести продуктов (SFED). При диете SFED исключаются молочные продукты, пшеница, соя, орехи, морепродукты и яйца. Через 6 недель при положительной клинической динамике перечисленные продукты снова вводятся в рацион по одному на 6 недель с последующим выполнением эндоскопии и биопсии, чтобы оценить, какой именно компонент вызывает эозинофильное воспаление. По протоколу исследования за 4 недели до начала диеты прекращалось использование кортикостероидов.

В анализ включили данные 31 пациента (средний возраст 36 лет) с диагнозом ЭоЭ, установленным согласно консенсусным рекомендациям, и исходным количеством эозинофилов при исследовании биоптатов 78 в поле зрения. На фоне целевой элиминационной диеты (22 пациента) симптомы уменьшились у 68% больных, а нормализация эндоскопической картины отмечалась у 53%. При использовании диеты SFED (9 пациентов) эти показатели составили 78 и 56% соответственно. Выраженность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода достоверно уменьшилась в обеих группах на фоне соблюдения диеты — в среднем до 43 эозинофилов в поле зрения ( $p = 0,009$  по сравнению с исходным). Хороший гистологический ответ (<15 эозинофилов в поле зрения) зафиксировали у 32 и 56% пациентов, которым была назначена целевая элиминационная диета и SFED соответственно без статистической достоверности. Из 11 пациентов, у которых отмечалось гистологическое улучшение, симптомы возобновились после введения в рацион молочных продуктов или яиц в четырех случаях, пшеницы — в двух случаях, моллюсков, орехов или бобовых — по одному случаю.

Результаты этого небольшого ретроспективного анализа свидетельствуют в пользу обоснованности выбора стратегии долгосрочного исключения продуктов, которые с наибольшей вероятностью вызывают аллергическую реакцию слизистой пищевода, хотя авторы отмечают, что для подтверждения роли диетических ограничений требуется проведение проспективных исследований. Более высокая (в процентном отношении) частота хорошего гистологического ответа в группе диеты SFED по сравнению с таковой на фоне целевой элиминационной диеты может указывать на то, что необязательно направлять всех пациентов с ЭоЭ на прохождение аллергологических тестов.

[Wolf W.A. et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 Aug; 12: 1272.](#)

### Успешно испытано новое устройство, облегчающее обнаружение аденом при колоноскопии

С каждым годом совершенствуются методики скрининга колоректального рака, который занимает одно из первых мест в структуре онкологической патологии. В 2014 г. разработано и испытано устройство Endocuff — аксессуар к колоноскопу, который при ретроградном движении прибора специальными лепестками расправляет



гаустральные складки толстой кишки. Таким образом увеличивается площадь осматриваемой слизистой оболочки и повышается уровень детекции предраковых изменений небольших размеров. Относительным недостатком является увеличенный диаметр эндоскопа. Немецкие исследователи проанализировали 50 процедур колоноскопии с использованием насадки Endocuff. Частота проникновения в слепую кишку составила 98%, среднее время достижения этого отдела – 6 мин. Дистальный отдел толстой кишки удалось интубировать в 76% случаев. Частота обнаружения аденом составила 34%. Несмотря на травмирование слизистой оболочки, развития серьезных осложнений не наблюдалось. Это не первое в своем роде устройство для колоноскопа. Ранее были зарегистрированы системы EndoRings и G-Eye, принцип действия которых отличается, но служит той же цели – максимальному расправлению поверхности слизистой оболочки толстой кишки. В настоящее время начались продажи Endocuff, но пока что только в США.

Lenze F. et al. Endocuff-assisted colonoscopy: A new accessory to improve adenoma detection rate? Technical aspects and first clinical experiences. *Endoscopy* 2014 Jul; 46: 610.

### Пятичасовой интервал между приемом второй дозы раствора для подготовки кишечника и колоноскопией является оптимальным

Эффективность скрининга колоректального рака напрямую зависит от качества подготовки кишечника. Доказано, что разделение общего объема раствора для подготовки кишечника на два приема (сплит-режим) – за сутки и за несколько часов до начала колоноскопии, обеспечивает лучший результат, но оказалось, что он зависит от интервала между приемом последней дозы слабительного и процедурой. Итальянские ученые выполнили метаанализ 29 рандомизированных исследований с участием 4040 пациентов, которые принимали весь объем слабительного раствора вечером накануне проведения колоноскопии, и 3679 пациентов, которые принимали раствор в сплит-режиме. Удовлетворительное качество подготовки было достигнуто у 85% пациентов при раздельном приеме препарата и у 63% – при однократном приеме всей дозы. Разница в 22% является существенной и статистически достоверной. Комплаенс в группах сплит-режима также был достоверно выше. Однако приемлемое качество подготовки кишечника наблюдалось только в тех случаях (независимо от препарата и его объема), когда между приемом второй дозы раствора и началом колоноскопии проходило от 3 до 5 ч. Если интервал между приемами раствора превышал 5 ч, исчезала достоверность результатов в пользу сплит-режима. Таким образом, по результатам метаанализа окончательно подтвердились преимущества сплит-режима перед однократным приемом раствора для подготовки кишечника, а также найден оптимальный интервал между приемом второй дозы раствора и колоноскопией. Bucci C. et al. Optimal bowel cleansing for colonoscopy: Split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2014 Oct; 80: 566.

### Растворы на основе фосфата натрия больше не следует использовать для подготовки кишечника к колоноскопии

Свойство фосфата натрия накапливаться в почечных канальцах обуславливает риск развития почечной недостаточности. Об этом было известно и раньше, но истинная величина риска оставалась не установленной. В популяционном исследовании корейские авторы проанализировали данные 47 782 пациентов старше 50 лет, которые были госпитализированы с острой почечной недостаточностью с 2006 по 2009 г. Из них у 1105 выполнялась колоноскопия, а для подготовки к ней использовался раствор фосфата натрия. Через 1, 2, 4, 8 и 12 нед после перорального приема раствора фосфата натрия относительный риск развития почечной недостаточности составил 3,7; 3,5; 3,0; 2,4 и 2,0 соответственно (все показатели статистически достоверны). Риск развития серьезного заболевания почек после применения фосфата натрия в одинаковой степени возрастал у пациентов разного возраста (моложе и старше 65 лет), а также у пациентов без сопутствующих заболеваний. Результаты этого исследования окончательно подтвердили, что при подготовке пациентов к исследованиям толстой кишки использования препаратов на основе фосфата натрия следует избегать.

Choi N-K. et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: A nationwide case-cross-over study. *Endoscopy* 2014 Jun; 46: 465.

### Риск развития дивертикулита у пациентов с кишечными дивертикулами ниже, чем предполагалось

Ранее риск развития острого воспаления дивертикула оценивался в 10-25%, но эти данные основывались на результатах исследований, которые проводились до широкого внедрения колоноскопического скрининга. Американские исследователи ретроспективно проанализировали заболеваемость дивертикулитом в когорте 2222 пациентов из базы данных Лос-Анджелесского управления по делам ветеранов (97% мужчин). У всех пациентов наличие дивертикулов было подтверждено при проведении колоноскопии. Пациенты с наличием дивертикулита в анамнезе до подтверждения диагноза дивертикулита исключались из анализа. За средний период наблюдения 6,75 года дивертикулит развился у 95 пациентов (4,3%), что намного меньше, чем считалось ранее (10-25%). Дивертикулит – тяжелое осложнение дивертикулярной болезни, которое обычно требует госпитализации пациента, длительной антибактериальной терапии и может повлечь за собой развитие жизнеугрожающих последствий (перфорации, кровотечения, кишечной непроходимости). Пациенты обычно интересуются степенью риска развития воспаления дивертикула, и данная информация может их успокоить, однако это не означает, что врачу не следует проявлять настороженность в отношении дивертикулита.

Shahedi K. et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Dec; 11: 1609.

### Антитела против инфликсимаба и вероятность ремиссии болезни Крона

В последние годы значительный прогресс в лечении воспалительных заболеваний кишечника связан с применением биологической терапии – препаратов моноклональных антител к провоспалительному фактору некроза опухолей (инфликсимаба, адалимумаб). Если пациент с болезнью Крона не отвечает на терапию инфликсимабом, рекомендуется проверить минимальную концентрацию инфликсимаба в сыворотке крови, а также выработку антител к препарату, которые снижают его эффективность. Однако анти-инфликсимаб антитела трудно определить при достаточно высоком уровне антител к препарату.

В исследовании, спонсированном производителем, оценивалась взаимосвязь между уровнем инфликсимаба, анти-инфликсимаб антител и клинической активностью заболевания у 483 пациентов с болезнью Крона. При этом использовалась методика анализа, определяющая анти-инфликсимаб антитела независимо от уровня антител к препарату. Ремиссию констатировали при уровне С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 5$  мг/л. При анализе 1487 образцов сыворотки крови уровни инфликсимаба  $> 2,79$  мкмоль/л и анти-инфликсимаб антител  $< 3,15$  Ед/мл независимо ассоциировались с ремиссией болезни Крона. Чем выше был уровень инфликсимаба и чем ниже был титр антител к препарату, тем более надежной была ремиссия. Повышенный уровень СРБ указывал на активное течение заболевания в образцах крови с положительным тестом на анти-инфликсимаб антитела даже при терапевтическом уровне антител у препарата. В динамике наблюдения больных низкий уровень инфликсимаба и высокий титр анти-инфликсимаб антител являлись предикторами высокого уровня СРБ в последующих анализах крови.

Результаты исследования могут указывать на то, что анти-инфликсимаб антитела не только ускорят выведение препарата, но и могут непосредственно связываться с терапевтическими антителами к фактору некроза опухоли, блокируя их действие. Пока не ясно, как следует использовать полученные результаты для коррекции дозы инфликсимаба. Стоимость лабораторных наборов для определения титров инфликсимаба и антител к препарату составляет около 2500 долларов США.

Castele N.V. et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2014 Oct 21; [e-pub ahead of print].

### β-Блокаторы при циррозе печени: смещение парадигмы

В настоящее время все больше данных указывают на большое значение величины системного артериального давления (АД) для выживания пациентов

с циррозом печени. Низкое среднее АД (давление всего сердечного цикла, вычисляется по специальным формулам, нормальное значение колеблется в пределах 80-95 мм рт. ст.) – независимый предиктор смерти при данном состоянии. Одногодичная выживаемость у пациентов со средним АД  $> 80$  мм рт. ст. составляет 70% по сравнению с 40% при среднем АД  $\geq 80$  мм рт. ст. Исходя из этого, следует избегать применения препаратов, снижающих среднее АД, таких как β-блокаторы. В то же время β-блокаторы широко применяются именно у пациентов с циррозом и портальной гипертензией для вторичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

В марте 2014 года в журнале *Hepatology* был опубликован обзор американских авторов, в котором собрана и проанализирована вся доступная информация о пользе и ограничениях применения β-блокаторов при циррозе. Согласно анализу доказательной базы β-блокаторы улучшают исходы у пациентов с циррозом только в узких временных рамках, поэтому большее значение приобретает время их применения. Авторы сформулировали четкие критерии принятия решений о назначении или отмене β-блокаторов.

- Не рекомендуется использовать β-блокаторы слишком рано, когда еще отсутствуют признаки портальной гипертензии и доказательств варикозного расширения вен. Как показали исследования, на этой стадии развития цирроза терапия β-блокаторами не предотвращает формирование варикозных узлов и не повышает выживаемость больных, но вызывает побочные эффекты.

- Польза от назначения β-блокаторов максимально выражена на той стадии цирроза, когда портальная гипертензия становится клинически значимой, формируются средние или большие варикозные узлы и асцит, но системная гемодинамика еще не нарушена.

- На поздней стадии, когда сердечно-сосудистый резерв исчерпывается, развивается системная гипотензия, асцит становится рефрактерным, снижается перфузия органов и тканей (в основном почечная перфузия), назначения β-блокаторов следует избегать, так как дополнительное снижение АД лишь приближает летальный исход. На этой стадии для остановки кровотечений из варикозно расширенных вен рекомендуется прибегать к эндоскопическому лигированию.

Ge P.S. and Runyon B.A. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014 Mar; 60: 643.

### Первая специфическая молекула для лечения неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – широко распространенная в популяции патология, начальная стадия многих серьезных заболеваний печени, один из ключевых компонентов метаболического синдрома. До настоящего времени не существовало специфической терапии НАЖБП. В декабре 2014 г. были опубликованы результаты небольшого исследования арамхола – новой синтетической липидной молекулы, способной препятствовать отложению липидов в гепатоцитах даже на фоне обогащенной жирами диеты.

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование израильские ученые включили 60 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП, у 6 из них заболевание уже перешло в фазу стеатогепатита. Пациенты получали 100 или 300 мг арамхола в сутки или плацебо в течение 3 мес (по 20 пациентов в каждой группе). За это время содержание жира в печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии в группе плацебо увеличилось (+6,39±36,27%), а в обеих группах арамхола, наоборот, уменьшилось: -2,89±28,22% на фоне приема дозы 100 мг и -12,57±22,14% – при приеме дозы 300 мг. Уменьшение отложения жира в группе пациентов, которые принимали по 300 мг арамхола в сутки, было статистически достоверным относительно группы плацебо (p=0,02). По вторичным конечным точкам – активности печеночных ферментов, динамике уровня ади-понектина, показателям эндотелиальной функции – группы не различались. Побочных эффектов, связанных с приемом экспериментального препарата, не отмечалось.

Safadi R. et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Dec; 12: 2085.

Подготовил Дмитрий Молчанов