

# Достижения гастроэнтерологии в 2010 году

**В 2010 г. состоялось несколько масштабных научных форумов, на которых рассматривались актуальные вопросы гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии: Американская гастроэнтерологическая неделя (г. Новый Орлеан, США, май 2010 г.), Европейская гастроэнтерологическая неделя (г. Барселона, октябрь 2010 г.), Международный конгресс по заболеваниям печени (г. Вена, Австрия, апрель 2010 г.), Американский конгресс по заболеваниям печени (г. Бостон, США, ноябрь 2010 г.), ежегодный конгресс Европейского панкреатологического клуба (г. Стокгольм, Швеция, июнь 2010 г.) и объединенный конгресс Международной ассоциации панкреатологов и Японского панкреатологического общества (г. Фукуока, Япония, июль 2010 г.). На этих медицинских форумах были не только подытожены последние фундаментальные и прикладные достижения в области гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, но и намечены основные направления ведения гастроэнтерологических больных в следующем десятилетии.**

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

В настоящее время в развитых странах гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) не только является наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, но и имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости. За последние 20 лет распространенность этой патологии увеличилась не менее чем в 3 раза, продолжая стремительно нарастать с частотой примерно 5% в год. Систематический обзор популяционных исследований свидетельствует о том, что распространенность ГЭРБ за последние 2 десятилетия увеличилась как в Северной Америке (особенно в США), так и в Европе, а также в Сингапуре и Китае. Среди факторов, обуславливающих повышение частоты ГЭРБ, выделяют увеличение продолжительности жизни (время снижения эзофагеального pH <4 при 24-часовом амбулаторном pH-мониторинге увеличивается на 1,1% на каждую декаду жизни); увеличение распространенности сахарного диабета, ожирения (у больных с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> вероятность развития ГЭРБ увеличивается в 2 раза); употребление медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС); легкий доступ к ингибиторам протонной помпы (ИПП). Увеличение распространенности ГЭРБ сопряжено с ростом расходов на систему здравоохранения. В частности, в США прямые и непрямые затраты на ГЭРБ ежегодно оцениваются в 13 млрд долларов, из которых около 8 млрд расходуется на приобретение кислотоснижающих препаратов, в первую очередь ИПП.

В настоящее время кислотоснижающая терапия остается краеугольным камнем в лечении ГЭРБ. Так, увеличивается число приверженцев того, что ГЭРБ не следует рассматривать как классическое кислото-зависимое заболевание, поскольку в ее основе лежат дисфункция НПС и увеличение числа спонтанных релаксаций НПС (СРНПС), что приводит к повышенному кислотному воздействию на пищевод. Тем не менее сама этиология нарушения тонуса НПС до сих пор остается неясной. Одна из новых теорий предполагает ведущую роль в развитии этих нарушений инфекционного процесса.

Микробиоты, выделенные из биоптатов дистального пищевода, можно классифицировать на два типа. При типе 1 доминируют *Streptococcus*, которые выявляются в нормальных биоптатах; при типе 2 уровень *Streptococcus* значительно ниже, но резко увеличен уровень грамотрицательных анаэробов и микроаэрофилов (включая такие патогены, как *Samruobacter*). Тип 2 ассоциируется с наличием эзофагита (ОР 15,4) и пищевода Барретта (ОР 16,5). Предполагается, что микробиота типа 2 может выступать в качестве провоцирующего фактора появления рефлюкса вследствие воздействия липополисахаридов (продуцируемых грамотрицательными бактериями), способных

индуцировать аномальную релаксацию НПС путем активации NO-синтазы.

Определение ведущей роли дисмоторных нарушений способствовало повышению интереса к препаратам, стимулирующим тонус НПС, таким как агонисты ГАМКВ. Учитывая известные побочные эффекты баклофена со стороны ЦНС, такие как беспокойство, головокружение, сонливость, слабость и тремор, были синтезированы новые препараты этого класса: правовращающий изомер баклофена арбаклофен и лезогаберан. В клинических испытаниях эти препараты уже продемонстрировали эффективность, сравнимую с таковой ИПП.

Сегодня в гастроэнтерологической практике все чаще наблюдаются случаи безуспешной терапии ИПП у пациентов с типичными или нетипичными/экстраэзофагеальными проявлениями ГЭРБ. Установлено, что у 10-40% больных с ГЭРБ прием стандартных доз ИПП позволяет достичь только частичного ответа или вовсе не эффективен. Многие практические врачи при изжоге сразу назначают ИПП, причем часто в дозе, превышающей стандартную. Так, на протяжении последних 7 лет (2003-2010) частота назначения ИПП в двойной дозе у пациентов с ГЭРБ увеличилась почти на 50%. Медикаментозная терапия эффективна менее чем у 50% больных ГЭРБ, и только 58% из принимающих ИПП полностью удовлетворены лечением. С учетом этого неэффективная терапия ИПП и рефрактерная ГЭРБ в настоящее время представляют важную клиническую проблему.

В последние годы некоторые изменения произошли и в лечебно-диагностическом алгоритме при ГЭРБ. Если пациент слабо или вовсе не отвечает на стандартные или двойные дозы ИПП, а при эзофагогастроуденоскопии видимой патологии не выявляется, то больному отменяют ИПП и через 5-7 дней проводят суточный внутрипищеводный pH-мониторинг, позволяющий доказать связь симптомов (как типичных, так и атипичных) с гастроэзофагеальным рефлюксом. Еще более точные результаты позволяет получить внутрипищеводный pH-импеданс-мониторинг, при котором рефлюкс определяется путем регистрации изменений электрического сопротивления интралюминального содержимого пищевода. Этот метод дает возможность фиксировать эпизоды рефлюкса независимо от pH рефлюксата, то есть разграничивать кислотные и не кислотные рефлюксы, и в настоящее время признан новым золотым стандартом диагностики ГЭРБ. Если при указанных исследованиях подтверждается патологическое кислотное воздействие или имеется ассоциация изжоги с рефлюксом, устанавливается диагноз неэрозивной ГЭРБ. При отсутствии такой ассоциации больному проводится пищеводная манометрия, которая дает возможность измерить давление в зоне НПС и определить наличие таких нарушений моторики пищевода, как ахалазия или диффузный спазм пищевода. Если

дисмоторные нарушения пищевода не определяются, диагностируется функциональная изжога. В таких случаях основным патогенетическим механизмом является висцеральная гиперчувствительность («гиперсенситивный пищевод»), а лечебный эффект наблюдается не на фоне применения кислотоснижающих средств, а при назначении низких доз антидепрессантов.

## Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода

По-прежнему большое внимание уделяется вопросам ведения больных с пищеводом Барретта (ПБ) и возникающей на его фоне аденокарциноме пищевода. Последние исследования в этой области свидетельствуют о том, что доказанными факторами риска развития ПБ являются ожирение (в первую очередь – висцеральное), курение и злоупотребление алкоголем, мужской пол, принадлежность к европеоидной расе, средний возраст, а также ГЭРБ-ассоциированные факторы: развитие ГЭРБ в раннем возрасте, длительность симптомов более 5-10 лет, ночные симптомы (увеличение риска в 10,8 раза), осложненная ГЭРБ (язвы, стриктуры, кровотечения, тяжелые эзофагиты).

В диагностике ПБ все большее значение приобретают новые эндоскопические методы визуализации, позволяющие детально изучить микроархитектуру слизистой оболочки с целью выявления ранних признаков неоплазии и проведения дальнейшей прицельной биопсии или абляции. Технология эндоскопии с высоким увеличением и высокой разрешающей способностью в сочетании с хромоскопией позволяет выявить изменение узора ямок или ворсинок. Узкополосная визуализация дает возможность с высокой четкостью отобразить узор ямок и ворсинок, а также состояние микрососудов, не прибегая к хромоскопии. Методика флюоресценции заключается в том, что при помощи излучения голубого лазера флюорофлоры тканей побуждаются к аутофлюоресценции – излучению микроскопических количеств света. Это излучение различно у нормальных и неопластических тканей, что позволяет отличить одни от других при помощи компьютера и выполнить прицельную биопсию. С помощью эндоскопии и эндоскопической лазерной конфокальной микроскопии возможно проведение виртуального гистологического исследования. Эндоскопия выполняется при помощи эндоскопического микроскопического зонда-катетера с увеличением в 1100 раз и позволяет изучать живые клетки поверхностных слоев тканей. Качество изображения при этом близко к таковому при обычном цитологическом исследовании. Эндоскопическая лазерная конфокальная микроскопия позволяет получать высококачественные изображения срезов по всей толщине ткани. Все вышеперечисленные технологии являются еще одним шагом на пути к молекулярной характеристике ткани



С.М. Ткач

эндоскопическим путем, что достигается при помощи меченых моноклональных антител и других молекулярных маркеров для выявления мутаций и хромосомных изменений.

За последние 30 лет распространенность аденокарциномы пищевода увеличилась примерно в 6 раз, что напрямую связано с ростом распространенности ГЭРБ и ПБ. Так, при существовании ГЭРБ более 20 лет риск развития аденокарциномы на фоне ПБ увеличивается в 43,5 раза. Ежегодная вероятность развития аденокарциномы пищевода на фоне ПБ оценивается в 0,5%, а при наличии дисплазии высокой степени – в 5-8%. Длительное применение ИПП у больных с ПБ позволяет снизить частоту развития дисплазии в течение 10 лет с 58 до 21%.

Поскольку при наличии дисплазии высокой степени на протяжении 5 лет аденокарцинома пищевода развивается у 25-40% пациентов, большое внимание уделяется разработке новых методов ведения таких больных. Среди них выделяют интенсивное эндоскопическое наблюдение, различные эндоскопические методы абляции, эндоскопическую резекцию или диссекцию слизистой оболочки и превентивную эзофагэктомию. По-прежнему в сравнительном аспекте изучается эффективность различных методов абляции ПБ: нагревательных (лазерная, множественная диатермокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, радиочастотная абляция), замораживающих (жидкий азот или углекислый газ) и химических (фотодинамическая терапия). Среди этих методик лучшие результаты демонстрирует радиочастотная абляция, позволяющая полностью устранить дисплазию высокой степени у 81% больных, низкой степени – у 91% пациентов.

## Кислотоснижающая терапия: вопросы безопасности

В настоящее время особую актуальность приобретают вопросы нерационального применения ИПП и потенциальной зависимости от них. Накопленный клинический опыт использования ИПП показал, что широкое, а подчас и необоснованное их применение может приводить к развитию неблагоприятных явлений.

Полученные эпидемиологические данные подтверждают избыточное употребление ИПП. Согласно данным крупного популяционного исследования, проведенного в Нидерландах, примерно 25% пациентов, не имеющих показаний для поддерживающей терапии ИПП, принимают их в течение более чем 6 мес. Некоторые авторы заявляют, что необоснованное применение этих препаратов может приводить к появлению расстройств, которые сами ИПП призваны лечить. Ученые подчеркивают, что больные, у которых на фоне приема ИПП исчезают предшествующие кислотозависимые симптомы, продолжают прием этих препаратов, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП вследствие «рикошетной



гастрининдуцированной гиперсекреции» провоцирует повторное появление кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний к применению ИПП не было, продолжать прием препаратов для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП.

Говоря о безопасности ИПП, следует отметить, что большое внимание в прошлом году уделялось вопросам сочетанного применения ИПП и клопидогреля, поскольку в нескольких исследованиях сообщалось о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов с ишемической болезнью сердца, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Как известно, клопидогрель назначается после острого инфаркта миокарда или установки коронарного стента, при этом часто для профилактики гастроинтестинального кровотечения назначаются и ИПП. Однако некоторые препараты этой группы (в частности, омепразол и лансопризол) ингибируют цитохромный изофермент P450 2C19, который участвует в биоактивации клопидогреля, в связи с чем могут потенциально снижать его эффективность. Тем не менее последние исследования показали, что пантопризол и эзомепразол не ассоциируются с ухудшением терапевтического ответа на клопидогрель.

В настоящее время под эгидой FDA проводится исследование по установлению взаимосвязи между определенными генетическими факторами и приемом некоторых лекарств, включая ИПП, и эффективностью клопидогреля. До получения окончательных результатов исследования клиницистам рекомендуется переоценить необходимость назначения или продолжения терапии ИПП (особенно безрецептурного омепразола) у пациентов, получающих клопидогрель.

Тем не менее Американская коллегия кардиологов, Американская ассоциация сердца и Американская коллегия гастроэнтерологов опубликовали объединенную резолюцию о том, что, поскольку межлекарственные взаимодействия между ИПП и клопидогрелем не изучены на большом числе пациентов, пока нет окончательных доказательств того, что применение ИПП снижает способность клопидогреля предупреждать коронарные синдромы; поэтому пациенты, получающие эти препараты, не должны менять свои медикаментозные режимы до тех пор, пока этого не порекомендует их лечащий врач.

Последние исследования в области безопасности ИПП показали, что длительный прием этих средств повышает риск перелома бедра (примерно в 1,4-1,5 раза; при применении высоких доз – в 2,6 раза), а также риск инфицирования *Clostridium difficile* (примерно в 2 раза), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Escherichia coli* (примерно в 3,3 раза), развития негоспитальных и госпитальных пневмоний (в 1,3 раза).

#### Пути оптимизации антисекреторной терапии и новые кислотоснижающие средства

Несмотря на высокую эффективность ИПП в подавлении кислотной секреции при ГЭРБ, эти препараты имеют определенные недостатки. Для достижения максимального эффекта ИПП необходимо принимать за 30 мин до еды, поскольку количество  $H^+/K^+-ATPаз$  (протонных помп) максимально после продолжительного голодания. Кроме того, период полужизни у некоторых ИПП короткий и составляет всего около 1-2 ч, поэтому при приеме препарата 1 р/сут к концу междозового интервала в крови циркулирует только незначительное количество действующего вещества. Для преодоления этих ограничений предлагаются различные стратегии. Прием ИПП 2 р/сут

увеличивает площадь под кривой «концентрация–время» в плазме и продолжительность кислотосупрессивного эффекта. Применение изомеров существующих ИПП позволяет улучшить фармакокинетику и клиническую эффективность препаратов, что уже показано на примере эзомепразола (левовращающего изомера омепразола), деклансопризола (правовращающего изомера лансопризола) и правовращающего изомера рабепразола. Устранение кишечнорастворимой оболочки может ускорить высвобождение и всасывание ИПП. Так, омепразол с немедленным высвобождением (буферизированный бикарбонатом натрия, без кишечнорастворимой оболочки) способен быстро нейтрализовать кислоту и поддерживать желудочный pH >4 в течение >18 ч. Комбинация ИПП с другими кислотоснижающими агентами, такими как блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, также может повысить эффективность лечения. В настоящее время на всех стадиях разработки находятся около 40 новых кислотоснижающих соединений (большинство – во II фазе исследований).

**Важной стратегией повышения эффективности ИПП при ГЭРБ является создание новых форм с продленным высвобождением ИПП, так как они будут полезны для потенциального подавления секреции кислоты в ночное время ввиду их контролируемого и длительного высвобождения.**

Так, разрабатываются новые пероральные формы доставки омепразола с контролируемым высвобождением, направленные на устранение ночного кислотного прорыва (НКП). Эта форма имеет потенциальные возможности при употреблении с вечерним приемом пищи, когда препарат находится в желудке в течение 4-6 ч, а затем высвобождается и доставляется его вторая доза, благодаря чему пик содержания действующего вещества в крови достигается в 2-3 часа ночи, когда обычно возникает НКП. Подобные стратегии использовались для разработки R-изомера лансопризола с модифицированным высвобождением – деклансопризола. Исследования по его фармакокинетике продемонстрировали, что временной профиль препарата характеризуется двумя различными пиками плазменной концентрации, возникающими через 1-2 и 4-5 ч после приема, а при 24-часовом интрагастральном pH-мониторинге было зафиксировано более длительное подавление секреции различными дозами препарата (60; 90 и 120 мг). Исследования показали, что дозировки деклансопризола 60 и 90 мг<sup>2</sup> имели преимущество перед стандартной дозой лансопризола (30 мг) при заживлении эрозивных эзофагитов, а также по сравнению с плацебо в поддержании заживления эзофагитов и разрешения изжоги в течение 6-месячного периода. Кроме того, разработан рабепразол с замедленным высвобождением для лечения нарушений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, который проходит исследования II фазы.

Доступные в настоящее время ИПП назначаются перорально как гастропротекторные средства. Препараты с различными кишечнорастворимыми покрытиями (гранулированные, покрытые желатиновой капсулой таблетки или слоистые таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с активным веществом, необходимые для защиты кислотонестойчивых ИПП от разрушения кислотой в желудке) характеризуются задержкой абсорбции действующего вещества, вследствие чего такие формы ИПП были признаны препаратами с отсроченным высвобождением (ОВ). Недавно одобренная FDA форма омепразола немедленного высвобождения (НВ) демонстрирует различную фармакокинетику

и фармакодинамику по сравнению со стандартными препаратами ОВ. Эти формы (доступные в виде саше, капсул или жевательных таблеток) содержат чистый порошок омепразола (40 или 20 мг в дозе) с 1680 мг натрия бикарбоната (содержащего 460 мг натрия). Антисекреторный эффект омепразола НВ проявляется быстрее, чем у классических ИПП ОВ. Однократный утренний прием этой лекарственной формы обеспечивает значительно более эффективный 24-часовой контроль pH по сравнению с лансопризолом и пантопризолом, тогда как прием перед сном – более эффективный контроль ночной секреции кислоты по сравнению с лансопризолом и эзомепразолом.

В последние годы синтезировано также несколько новых ИПП, большинство из которых еще проходят доклинические испытания. Илапризол является бензимидазоловым соединением, синтезированным в Южной Корее. Его антисекреторная активность в 2-3 раза превосходит таковую омепразола, а период полужизни в плазме в 2-3 раза продолжительнее. Несмотря на то что препарат уже поступил на рынок в Южной Корее, в США только завершились клинические испытания II фазы.

AGN 201904-Z является натриевой солью кислотостабильного предшественника омепразола. Амбулаторный 24-часовой внутрижелудочный pH-мониторинг у здоровых Н. pylori-негативных мужчин добровольцев, что AGN 201904-Z обеспечивает более быструю и выраженную кислотосупрессию по сравнению с эзомепразолом на 1-й и 5-й день. Данный препарат может быть полезен у пациентов с ночными симптомами и у больных, которым необходимо быстрое и полноценное подавление кислотности (лица с рефрактерной ГЭРБ, пищевой симптоматикой и язвенными кровотечениями).

Тенатопризол (ТУ-199) в данный момент находится в процессе активной разработки. В отличие от остальных ИПП это вещество не является бензимидазоловым производным и состоит из одного имидазопиридинового кольца, соединенного с пиридиновым кольцом сульфиниметилловой цепью. В исследованиях фармакокинетических свойств тенатопризола был показан длительный период его полужизни в плазме ( $8,7 \pm 2,6$  ч при повторном назначении 40 мг). Исследования фармакодинамики продемонстрировали, что повышение внутрижелудочного pH при применении тенатопризола 40 мг/сут в течение 7 дней было более значимым ( $p < 0,05$ ), чем наблюдаемое при том же режиме приема эзомепразола: средний уровень pH составлял  $4,6 \pm 0,9$  и  $4,2 \pm 0,8$  соответственно.

Дальнейшие исследования подтвердили и дополнили предыдущие данные, продемонстрировав при использовании тенатопризола большую продолжительность подавления кислотопродукции. В метаанализе четырех фармакодинамических исследований было показано, что применение 60 мг S-тенатопризола натрия 1 р/сут является более эффективным, чем эзомепразола в стандартной дозе (40 мг 1 р/сут), и соответствуют эзомепразолу, принимаемому дважды в сутки. Эти данные подтверждают, что тенатопризол по сравнению с существующими ИПП имеет наиболее длительный период полужизни в плазме и наибольшую продолжительность антисекреторного действия.

Следующим поколением препаратов, угнетающих желудочную кислотность, наиболее вероятно станут  $K^+$ -конкурентные блокаторы кислоты (ККБК), имеющие структурное сходство с  $K^+$ -связывающей областью  $H^+/K^+-ATPазы$ . ККБК представляют собой гетерогенный класс препаратов, включающий четыре химических подкласса: имидазопиридины, пиримидины, имидазоафтиридины и хинолоны.

Сравнительно недавно опубликованы расширенные фармакологические исследования некоторых из этих веществ. ККБК являются липофильными слабыми основаниями с высокими значениями pKa и остаются стабильными при низком значении pH. Это сочетание свойств позволяет им концентрироваться в кислотном окружении. Например, концентрация ККБК с pKa = 6,0 теоретически будет в 100 тыс. раз выше в канальцах париетальных клеток (при pH 1,0), чем в плазме (при pH 7,4). Концентрации ККБК в слизистой желудка представлены в исследованиях in vitro и in vivo с линапразаном (AZD0865) и ревапразаном. При попадании в кислую среду ККБК немедленно протонируются, в такой форме связываются и ингибируют фермент. Это означает, что данные агенты будут приводить к более быстрому и выраженному подавлению кислотности и смогут повысить уровень pH в желудке более значимо, чем ИПП. Однако пока неизвестно, как скоро эти уникальные фармакодинамические свойства будут преобразованы в клинические преимущества. Несмотря на большое количество материалов, представленных на недавних гастроэнтерологических конференциях, и два завершённых клинических испытания применения препарата при ГЭРБ, изучение линапразана было прервано. То же относится и к CS526. Тем не менее существует несколько последующих соединений сорапразана, одно из которых в настоящее время находится на стадии клинического исследования.

Что касается  $H_2$ -блокаторов, то, несмотря на их меньшую эффективность, они до сих пор применяются в лечении ГЭРБ. Так, установлено, что большинство пациентов с ГЭРБ отмечают улучшение ночных симптомов при использовании  $H_2$ -блокаторов перед сном (в дополнение к терапии ИПП). В связи с этим были разработаны фиксированные комбинации ИПП и  $H_2$ -блокатора в форме быстрорастворимых таблеток для перорального применения. В настоящее время в Европе проводятся клинические испытания II фазы по изучению этой лекарственной формы. Также была запатентована комбинация  $H_2$ -блокатора с новым ИПП тенатопризолом. В перекрестном клиническом исследовании была проверена гипотеза о том, что совместное назначение фамотидина (10 мг/сут) и омепразола (20 мг/сут) приводит к быстрому кислотосупрессивному действию без снижения эффективности ИПП. На 1-й день приема фамотидин и омепразол в комбинации улучшили продолжительность и время достижения внутрижелудочного pH >4 по сравнению с омепразолом.

В настоящее время также значительное внимание уделяется антисекреторным соединениям – донаторам NO, которые также обладают защитной активностью по отношению к слизистой оболочке. Различные NO-высвобождающие агенты (нитроксидил, фуросан или нитроготиоловые группы) присоединяются к традиционным антисекреторным препаратам, что приводит к изменению физико-химических свойств и NO-высвобождающей способности гибридных молекул. Как и для органических нитратов, для NO-ИПП необходима метаболическая деградация тканевыми ферментами (преимущественно эстеразами кишечной стенки и печени), но высвобождение NO при этом происходит значительно медленнее по сравнению с другими донаторами оксида азота. Так, обогащенный NO лансопризол (NMI-826) был значительно более эффективным, чем его исходная молекула, в заживлении кислотоиндуцированных язв желудка у крыс. В течение 7-дневного периода при применении NMI-826 отмечалось заживление язв

Продолжение на стр. 12.



С.М. Ткач, д.м.н., профессор, кафедра внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Достижения гастроэнтерологии в 2010 году

Продолжение. Начало на стр. 10.

желудка в 90% случаев по сравнению с 50% для исходной молекулы лансопризола. Подобные результаты были получены и с другими ИПП.

### Пептические язвы

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что в настоящее время наблюдается существенное снижение частоты *H. pylori*-положительных пептических язв и достоверное повышение количества *H. pylori*-отрицательных язв, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В частности, в Северной Америке на долю *H. pylori*-положительных пептических язв приходится только около 50% всех случаев, что связано со снижением распространенности инфекции *H. pylori* среди лиц европеоидной расы до 30% и ниже.

Тем не менее в других странах пептические язвы, вызванные *H. pylori* (Hр), пока преобладают, в связи с чем большое внимание уделяется вопросам повышения эффективности антихеликобактерной терапии, которая стремительно падает вследствие развития резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Так, в конце прошлого столетия тройная терапия первой линии приводила к эрадикации Hр-инфекции в среднем в 85-90% случаев, однако в последние годы ее эффективность в развитых странах уменьшилась до 80% и ниже, что связано с увеличением резистентности Hр-инфекции к кларитромицину. По имеющимся данным, резистентность к кларитромицину в США и других развитых странах в среднем составляет 13-20%. Фактически эффективность эрадикации при наличии кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* составляет менее 30%. Резистентность к этому антибиотику является абсолютной и не может быть преодолена путем увеличения его дозы. Важным фактором риска для появления резистентности Hр-инфекции к кларитромицину является предшествующее использование макролидов. В связи с этим при выборе схемы эрадикации *H. pylori* клиницисты обязательно должны уточнять факт предыдущего применения не только амоксициллина и кларитромицина, но и других макролидов.

С учетом возрастающей резистентности Hр-инфекции к кларитромицину все большее распространение приобретает альтернативная схема терапии первой линии — квадротерапия, основанная на висмуте, которая до 2005 г. позиционировалась только как резервная схема терапии. Этот режим обеспечивает эффективную первичную эрадикацию в 75-90% случаев. Преимуществом этой терапии является ее эффективность в отношении как кларитромицинрезистентных, так и метронидазолрезистентных штаммов *H. pylori*. Основным недостатком этой схемы является большое количество принимаемых препаратов, связанное с их 4-кратным ежедневным приемом, и, как следствие этого, снижение приверженности больных к терапии, которая является важнейшей составляющей успешной эрадикации *H. pylori*.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены комбинированные препараты, в состав которых входят висмут, метронидазол и тетрациклин. Их применение позволяет избежать частого приема лекарственных средств, уменьшить суммарное количество потребляемых таблеток и повысить комплаенс пациентов. Десятидневная терапия

комбинированными препаратами в сочетании с приемом ИПП 2 р/сут.

Последовательная терапия считается принципиально новым методом эрадикации *H. pylori*. Она заключается в 10-дневном последовательном применении вначале двойной, а затем тройной терапии: в первые 5 дней назначают ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг (все 2 р/сут), а в последующие 5 дней — ИПП в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг + тинидазол 500 мг (все 2 р/сут). Контролируемые исследования, в которых применялась такая схема лечения, показали блестящие результаты — достижение первичной эрадикации в более чем 90% случаев. Сравнительные исследования эффективности 10-дневной последовательной и 10-дневной стандартной тройной терапии показали значительно более высокий уровень эрадикации на фоне первой схемы (91 против 78%;  $p=0,002$ ). Еще более значимой была разница в частоте эрадикации *H. pylori* при последовательной терапии в сравнении с традиционной тройной терапией у пациентов с кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori* (89 против 29% соответственно). Приверженность к лечению и его переносимость при последовательной и традиционной тройной терапии были сопоставимы.

Данные об эффективности и безопасности последовательной терапии подтверждены более чем в 10 метаанализах. В настоящее время последовательная терапия в Европе уже рассматривается в качестве терапевтической стратегии первой линии в странах с высокой резистентностью к кларитромицину. Учитывая то, что все рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффективности последовательной терапии проводились только в Италии, FDA пока официально не рекомендовало последовательную терапию в качестве первой линии антихеликобактерной терапии в США. Однако если ее эффективность будет подтверждена в РКИ, проведенных в других странах мира, последовательная терапия может стать официальным стандартом первой линии лечения Hр-инфекции во всем мире.

В качестве третьей линии лечения по-прежнему рекомендуется «терапия спасения» на основе левофлоксацина. Однако, учитывая все возрастающую резистентность *H. pylori* к этому антибиотику, интенсивно изучается антихеликобактерная эффективность новых фторхинолонов, таких как ситафлоксацин и финафлоксацин.

В отношении НПВП-ассоциированных пептических язв, частота которых возросла не менее чем на 25%, основной стратегией лечения остается применение ИПП, при этом особое внимание следует уделять больным пожилого возраста и лицам с сердечно-сосудистой патологией, у которых гастропротекция с помощью ИПП должна проводиться в первую очередь. Поскольку комбинация клопидогреля и аспирина у больных с коронарными стентами значительно увеличивает (80-95%) относительный риск фатальных желудочно-кишечных кровотечений, профилактическое назначение ИПП таким больным должно быть обязательным; потенциальными ограничениями при этом могут быть межлекарственные взаимодействия ИПП и клопидогреля, о которых упоминалось выше. В качестве других стратегий лечения в таких случаях рассматривают назначение фамотидина вместо ИПП, применение тиаенопиридинов III поколения (prasugrel, тикагрелора).

### Синдром раздраженного кишечника

Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) в разных странах варьирует, составляя от 5 до 10% всего взрослого населения. К сожалению, надежных биомаркеров или диагностических тестов, на основании которых сразу можно диагностировать СРК, до настоящего времени пока не существует. В связи с этим диагностика этой патологии по-прежнему базируется на оценке имеющейся симптоматики и исключении органических заболеваний со сходными симптомами.

Основными изменениями в ведении пациентов с СРК в 2010 г. стали рекомендации обязательного проведения скрининга на целиакию (определение IgA-tTGA) у больных СРК с диареей и СРК смешанного типа, который экономически эффективен при уровне распространенности целиакии в популяции >0,5-1%, а также скрининга на мальабсорбцию лактозы с помощью проведения водородного дыхательного теста или ведения пациентами пищевого дневника. Рутинную колоноскопию у пациентов с СРК младше 50 лет рекомендуется проводить только при наличии у них тревожных симптомов (анемии, снижения массы тела, ночной диареи, отягощенного семейного анамнеза по колоректальному раку или воспалительным заболеваниям кишечника). Всем больным СРК с преобладанием диареи, которым проводится колоноскопия, необходимо также назначать слепую биопсию для исключения микроскопического колита. Для дифференциации воспалительных заболеваний кишечника и СРК в рутинной практике рекомендуется использовать определение лейкоцитарных протеинов, таких как калпротектин и лактоферрин.

РКИ последних лет позволили ранжировать различные методы лечения у больных СРК по степени их доказанной эффективности. Наибольшей эффективностью обладают: рифаксимин у больных с постинфекционным СРК; алосетрон у женщин с СРК с преобладанием диареи; любипростон у женщин с СРК с преобладанием запора; трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина, а также психотерапия. Меньшую, но доказанную эффективность имеют алосетрон у мужчин с СРК с преобладанием диареи; лоперамид, псиллиум и полиэтиленгликоль 3300 у пациентов с СРК с преобладанием запора; спазмолитики и пробиотики (*Bifidobacterium infantis* 35624). Также, по данным завершившегося в 2010 г. европейского многоцентрового РКИ, продемонстрирована достоверная эффективность спазмолитика отилопия бромида по сравнению с плацебо у больных СРК с преобладанием боли и метеоризма.

Среди новых эффективных препаратов для лечения СРК, в настоящее время находящегося на разных стадиях клинических испытаний, следует отметить периферический к-опиоидный агонист азимадолин; декстофизопам (связывает 2,3-бензодиазепиновые рецепторы субкортикальной и гипоталамической области мозга, которые модулируют автономную функцию, включая гастроинтестинальную моторику и секрецию); крофелемер (экстракт из растения *Croton lechleri*, оказывающий антисекреторное влияние на клетки *in vitro*, что связывают с ингибированием трансмембранного проводящего регулятора кистозного фиброза); рамосетрон (новый 5-HT3-антагонист); линаклотид (стимулирует рецепторы кишечной гуанилатциклазы-С и усиливает секрецию хлоридов, бикарбонатов и жидкости через кишечные CFTR-каналы).

### Запор

Хронический запор (ХЗ) — второе по распространенности нарушение функции

пищеварительной системы в развитых странах, частота которого за последние 15 лет увеличилась более чем в 2 раза. В отношении ведения больных с ХЗ в 2010 г. произошли некоторые изменения. Как показывают данные последних исследований, на сегодняшний день нет доказательных данных о целесообразности проведения у пациентов с ХЗ таких рутинных тестов, как общий анализ крови и определение глюкозы крови, уровень кальция сыворотки, исследование гормонов щитовидной железы, в связи с чем они не рекомендуются у лиц без «тревожных» симптомов. Несколько гастроэнтерологических ассоциаций (Американская коллегия гастроэнтерологов, Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии и Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии) также не подтвердили пользу рутинной эндоскопии для пациентов с запорами младше 50 лет без «тревожных» симптомов или острого их начала. В настоящее время колоноскопия как скрининговый метод выявления колоректального рака рутинно рекомендована только пациентам среднего риска в возрасте старше 50 лет (для представителей негроидной расы — в возрасте старше 45 лет).

При запорах, стойких к эмпирической терапии, важно обязательно определять его подтип: запор вследствие замедленного кишечного транзита (11-13% случаев); запор вследствие нарушений дефекации при диссинергии мышц тазового дна (13-28%); функциональный запор (когда невозможно точно выявить физиологическое отклонение, объясняющее наличие запора, — 59-71%). С этой целью рекомендуются специальные физиологические исследования, в первую очередь исследование кишечного транзита.

В настоящее время разработан новый высокоинформативный метод исследования кишечного транзита — радиотелеметрическое исследование с помощью капсулы, позволяющей мониторировать внутрикишечное pH, давление и температуру. Кроме того, высокую информативность в установлении подтипа запора имеют исследование кишечного транзита с рентгенконтрастными маркерами или с использованием сцинтиграфии, динамическая МРТ-дефекография и аноректальная манометрия с тестом извлечения баллона (применяются в специализированных центрах).

По-прежнему в качестве первой линии лечения запора рекомендуется соблюдение диеты, богатой пищевыми волокнами. Показано, что у лиц пожилого возраста, длительное время принимающих слабительные средства, добавление в рацион овсяных отрубей в дозе до 5,1 г/сут в течение 12 нед снизило необходимость в применении слабительных препаратов на 59%, при этом масса тела пациентов не изменилась.

В настоящее время также интенсивно изучается роль пробиотиков в устранении симптомов хронического запора (доказана эффективность ферментированного молока, содержащего *B. animalis* DN-17310).

Любипростон относится к классу кишечных секретогенов и является бициклической жирной кислотой, производным метаболизма простагландина E1. Он активирует хлоридные каналы 2 типа на апикальной стороне кишечных эпителиоцитов и увеличивает кишечную секрецию хлоридов путем воздействия на простаноглидные рецепторы. Исследования показали, что у 80% пациентов в течение 48 ч после приема первой дозы любипростона отмечалась дефекация. Через 4 нед исследования пациенты, получавшие любипростон, отмечают достоверное улучшение консистенции стула и снижение тяжести запора.

К настоящему времени уже завершились или находятся во II и III фазе клинические испытания новых лекарственных



препаратов для лечения ХЗ. Новые серотонинергические препараты, находящиеся в стадии исследований, включая селективный агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов прукалоприд, смешанный агонист 5-HT<sub>4</sub>-и антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов рензаприд и агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов TD-5108 и АПІ-7505. На основании результатов клинических испытаний в 2010 г. Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) официально одобрило и рекомендовало применение при ХЗ прукалоприда в дозе 2 мг/сут у взрослых и в стартовой дозе 1 мг/сут у пожилых лиц. В прошлом году также завершилось исследование II фазы по изучению эффективности линаклотиды (агониста гуанилатциклазы – нового представителя класса кишечных секретогенов) при ХЗ. Установлено, что препарат способствует увеличению частоты завершённых дефекаций, размягчению стула и уменьшению степени натуживания.

Для лечения опиоидиндуцированного запора FDA были одобрены два антагониста периферических опиоидных рецепторов: метилналтрексона бромид – для терапии опиоидиндуцированного запора у пациентов с онкозаболеваниями, получающих паллиативную терапию и резистентных к слабительным препаратам, а также алвимопан – для лечения постоперационной кишечной непроходимости вследствие частичной резекции толстой или тонкой кишки.

Как показали проведенные исследования, при ХЗ вследствие расстройств дефекации на фоне диссинергии мышц тазового дна наилучшие результаты оказывает поведенческая терапия, а именно терапия биологической обратной связью (ТОБС), при которой пациенты с помощью специальной методики, позволяющей получать визуальную информацию об активности анальных мышц и мышц тазового дна, обучаются правильно использовать мышцы брюшного пресса и тазового дна во время дефекации. В трех завершившихся в прошлом году РКИ было показано 4-5-кратное преимущество ТОБС перед плацебо или применением слабительных средств, мышечных релаксантов и других видов лечения при функциональных запорах вследствие диссинергии мышц тазового дна, в связи с чем сегодня ТОБС рекомендуется в качестве метода выбора.

#### Воспалительные заболевания кишечника

В прошедшее десятилетие активно изучалась эффективность применения биологических агентов – антагонистов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) – в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Большая часть РКИ проведена при болезни Крона (БК), меньше исследований проведено у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК). В настоящее время для лечения БК утверждены FDA и разрешены к применению в клинике три антагониста TNF $\alpha$ : инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб, которые демонстрируют примерно одинаковую эффективность (позволяют достичь ремиссии не менее чем у 50% больных) и безопасность. Для лечения НЯК утвержден только инфликсимаб. Все препараты характеризуются примерно одинаковым уровнем снижения первичной эффективности при БК, что, по-видимому, во многом связано с выработкой антител.

Исследования, завершившиеся в прошлом году, показали, что совместное назначение антагонистов TNF $\alpha$  и иммуносупрессивных антиметаболитов (азатиоприна или метотрексата) может уменьшить вероятность недостаточного эффекта вследствие указанного механизма и повысить общую эффективность лечения. В связи с этим тактика лечения больных с активной БК и наличием осложнений несколько изменилась. На первом этапе всем пациентам на I мес назначают глюкокортикостероиды (преднизолон – в более

тяжелых случаях и при распространенном поражении, будесонид – в более легких случаях). При получении эффекта доза стероидов постепенно в течение 12 нед снижается вплоть до их полной отмены. При отсутствии первичного эффекта либо при формировании стероидозависимости больным назначают комбинированную терапию (антагонист TNF $\alpha$  + азиатиоприн или метотрексат). Отмечается, что, несмотря на интенсивную комбинированную иммуносупрессивную терапию, в течение первого года в оперативном вмешательстве нуждаются около 18% больных, а в течение 20 лет – около 80% пациентов с БК.

При БК изучается эффективность других биологических агентов, в частности устекинумаба, представляющего собой антитела против р40-субъединицы интерлейкинов 12 и 23, уже одобренного FDA для лечения псориаза. В настоящее время проходит РКИ III фазы по оценке его эффективности при БК. Продолжается изучение и других новых биологических агентов – натализумаба и ведолизумаба. Натализумаб представляет собой антитела против  $\alpha$ -4-интегрин, экспрессирующегося на разных мононуклеарах, включая лимфоциты. Доказана его эффективность при рассеянном склерозе и БК. К сожалению, его применение при БК ограничивает такое потенциальное дозозависимое осложнение, как мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Исследования по изучению ведолизумаба при БК и НЯК продолжаются. Перспективным направлением в лечении БК также считается применение нового класса препаратов – антагонистов хемокиновых рецепторов CCR9. Исследования по изучению единственного пока представителя этого класса – ССХ282-В – при БК продолжаются.

#### Неалкогольная жировая болезнь печени

В настоящее время в зависимости от гистологических данных выделяют 4 категории неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП): 1) только стеатоз печени; 2) стеатоз печени с диффузной инфльтрацией; 3) стеатоз печени с набуханием (баллонированием) клеток; 4) стеатоз печени с баллонированием клеток, гиаиновыми тельцами Мэллори, перипеллюлярным фиброзом с/без сопутствующего воспаления. Большинство пациентов с НАЖБП относятся к 1 и 2 категории; прогрессирование фиброза и возникновение цирроза у них отмечается редко (<5% в течение 15 лет). Пациенты с 3 и 4 категорией имеют более высокий риск развития фиброза и цирроза печени, а также смерти вследствие кардиоваскулярной патологии, заболевания печени или злокачественного новообразования.

Таким образом, клеточное баллонирование сегодня рассматривается в качестве маркера выраженной стадии болезни. Кроме того, другими факторами риска выраженного фиброза (развивается у 20-30% больных) является женский пол, тяжелое ожирение и возраст. При наличии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) прогрессирование в цирроз печени в течение 15-20 лет отмечается у 15% пациентов. Длительное время НАСГ протекает бессимптомно. На момент первичной манифестации около 30-40% больных НАСГ имеют распространенный фиброз, а 10-15% – цирроз печени.

Золотым стандартом диагностики стеатоза и выраженности фиброза печени при НАЖБП остается биопсия печени. Необходимость ее проведения во многом зависит от клинической ситуации. Если рассматривается возможность лечения потенциально токсическими и дорогими препаратами, такими как тиазолидиндионы, наличие НАСГ должно быть подтверждено гистологически при биопсии печени. Если же применяются нетоксические и недорогие препараты (например, витамин Е), то лечение можно начинать без

гистологического подтверждения НАСГ, а биопсию резервируют для тех случаев, когда эффект отсутствует. Среди новых неинвазивных маркеров стеатоза печени наиболее перспективным считается определение уровня цитокератина-18, а среди инструментальных методик – спектральная моделированная релаксационно-инвариантная МРТ.

Потенциальные стратегии лечения НАЖБП включают лечение периферической инсулинорезистентности; коррекцию внутрипеченочных изменений, вовлеченных в развитие НАСГ; гепатопротекторную антиоксидантную терапию. Начальной целью лечения НАЖБП является снижение массы тела на 10% от изначальной, что позволяет существенно улучшить чувствительность к инсулину. В идеале снижение веса должно составлять 0,5-0,7 кг/нед, более интенсивная потеря веса, наоборот, повышает риск развития стеатогепатита и даже подострой печеночной недостаточности. Рекомендуется питание с отрицательным энергетическим балансом в 500-1000 ккал/сут, снижение в диете содержания растворимых жиров и общего жира <30% от общей калорийности, снижение очищенных сахаров, повышение содержания растворимой клетчатки. Также рекомендуются физические упражнения, которые способствуют окислительной способности мышечных клеток и утилизации жирных кислот и триглицеридов. В случаях морбидного ожирения рекомендуются более агрессивные методы лечения, в первую очередь – бариатрическая хирургия.

Среди препаратов, способных улучшать течение НАЖБП, снижать инсулинорезистентность и улучшать гистологическую картину при НАСГ, доказанная эффективность в РКИ продемонстрирована для тиазолидиндионов (пиоглитазона). Метформин способствует снижению уровня трансаминаз, но не влияет на гистологию, в связи с чем его клиническое применение при НАСГ не рекомендуется. Такие липидоснижающие агенты, как клофибрат и гемфиброзил, положительного влияния на функцию печени и гистологическую картину при НАСГ не оказывают.

Среди гепатопротекторов, обладающих антиоксидантной активностью, эффективность при НАСГ доказана для витамина Е. Длительное применение при этой патологии  $\alpha$ -токоферола в дозе 400-1000 МЕ/сут или его сочетание с витамином С (1000 МЕ/сут) способно улучшить как биохимические показатели, так и гистологическую картину.

В прошлом году завершились исследования, которые показали, что доказанной эффективностью при НАСГ обладают высокие дозы урсодезоксихолевой кислоты (25-30 мг/кг/сут). Еще тремя препаратами, продемонстрировавшими свою эффективность (биохимическую и гистологическую) при НАЖБП в небольших исследованиях, являются таурин, бетаин и пентоксифиллин. Однако для подтверждения эффективности этих препаратов необходимы дальнейшие более масштабные исследования.

#### Вирусные гепатиты

Среди больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ-В) в качестве кандидата на противовирусное лечение по-прежнему рассматриваются лица с повышенным уровнем АЛТ и наличием ДНК НВВ. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени рекомендует начинать лечение, если уровень АЛТ в 2 раза превышает верхнюю границу нормы (>60 Ед/л у мужчин и >38 Ед/л у женщин), в то время как Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует проводить лечение при любом уровне повышения АЛТ. Кандидатами на биопсию печени являются лица в возрасте старше 35-40 лет с пограничным уровнем АЛТ и повышением уровня ДНК НВВ

>2000 ЕД/мл. Лечение рекомендуется при наличии умеренного фиброза (>2 по 4-балльной шкале) и некровоспаления (>2 по 4-балльной шкале), повышении уровня ДНК НВВ >20 000 ЕД/мл в НВсAg-положительных случаях и >2000 ЕД/мл в НВсAg-отрицательных случаях.

Препаратами первой линии лечения ХВГ-В являются пегинтерферон, энтекавир и тенофовир. Пегинтерферон рекомендуется назначать пациентам без признаков цирроза, сопутствующих заболеваний и при отсутствии противопоказаний (аутоиммунной и выраженной кардиоваскулярной патологии, беременности). Преимуществами препарата являются ограниченная продолжительность лечения (48 нед), возможность исчезновения НВсAg и НВсAg во время и после лечения, низкая резистентность. К преимуществам аналогов нуклеозидов (энтекавира и тенофовира) относятся низкая частота побочных эффектов, пероральный прием препаратов, достижение НВсAg-сероконверсии через 3-5 лет лечения. Комбинированная терапия в настоящее время назначается редко: в основном при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции, декомпенсированного цирроза печени, после трансплантации печени, а также в случаях резистентной НВВ-инфекции. В качестве наиболее клинически значимых конечных точек лечения рассматривают исчезновение НВсAg и появление анти-НВс. Другими промежуточными конечными точками для НВсAg-положительных случаев является исчезновение НВсAg, а для НВсAg-отрицательных – устойчивое подавление ДНК НВВ.

В отношении хронического вирусного гепатита С (ХВГ-С) стандартом лечения остается комбинированное применение пегинтерферона и рибавирина в течение 24 нед при 2 и 3 генотипах или на протяжении 48 нед при 1 и 4 генотипах. Как известно, устойчивый вирусологический ответ (УВО) удается получить у 70-80% больных с генотипом 2/3 и 40-50% пациентов с генотипом 1. В настоящее время основное внимание исследователей фокусируется на группе больных, у которых не удается получить УВО и которые имеют повышенный риск развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время рассматривается несколько стратегий дальнейшего ведения таких пациентов. Первая стратегия заключается в повторном назначении пегинтерферона и рибавирина. В исследовании HALT-C показано, что у больных с отсутствием УВО после лечения обычным интерфероном и рибавирином повторное назначение пегинтерферона и рибавирина позволило достичь УВО в 18% случаев. Три завершившихся РКИ (EPIC, REPEAT, DIRECT) показали, что у больных с отсутствием УВО на пегинтерферон и рибавирин повторное назначение этой схемы и ее продление до 72 нед без повышения доз препаратов позволило достичь эффекта у 6-16% пациентов, не ответивших на лечение, и 33% больных, у которых после первичного лечения возникали рецидивы.

Второй стратегией является длительное применение низких доз пегинтерферона для замедления прогрессирования болезни. Последние исследования, однако, не показали преимуществ этой стратегии в предупреждении развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

Третья стратегия предусматривает мониторинг состояния больного и ожидание практического внедрения новых методов лечения. В частности, ожидается, что в 2011 г. FDA утвердит и будет рекомендовать для клинического применения в качестве третьего компонента лечения

Продолжение на стр. 14.



С.М. Ткач, д.м.н., профессор, кафедра внутрішньої медицини № 1,  
Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

## Достижения гастроэнтерологии в 2010 году

Продолжение. Начало на стр. 10.

новые ингибиторы протеаз — телупрепир и боцепрепир, обладающие выраженной противовирусной активностью и демонстрирующие синергический эффект с пегинтерфероном.

Важнейшим достижением в лечении ХВГ-С можно считать идентификацию нового генетического маркера — полиморфизма IL28B, — позволяющего с высокой точностью прогнозировать эффективность лечения пегинтерфероном и рибавирином. Ожидается, что уже в ближайшем будущем это генетическое тестирование станет доступным в клинической практике.

### Заболевания поджелудочной железы

Вследствие пандемии ожирения в последние годы интенсивно изучается взаимосвязь между ожирением, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. Ассоциация ожирения с хроническим воспалительным состоянием и панкреатическим карциногенезом сейчас рассматривается как гипотеза хронического воспаления. Эта теория поддерживается снижением уровня смертности от панкреатического рака пациентов с морбидным ожирением, подвергшимся бариатрическому хирургическому вмешательству. Улучшение понимания гормональных нарушений при ожирении, особенно изменений адипоинсулярной и энтероинсулярной оси, позволило подтвердить связь между ожирением и раком поджелудочной железы.

Висцеральный жир в настоящее время рассматривается как активный эндокринный орган, продуцирующий множество адипоцитокинов. Комбинация высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина ассоциируется с метаболическим синдромом — инсулинорезистентным состоянием, при котором стеатоз и провоспалительные цитокины вызывают дисфункцию органов. Со временем и, возможно, вследствие так называемого «второго удара», при котором происходит внезапное повышение уровня свободных жирных кислот и свободных радикалов, оксидативный стресс, TNF $\alpha$ -опосредованное повреждение и ишемия, воспаление приводит к развитию фиброза и, в конечном итоге, к раку поджелудочной железы. Уже доказано, что эта последовательность событий отмечается при НАЖБП: неалкогольный стеатогепатит → цирроз → гепатоцеллюлярная карцинома. Такие же процессы проявляются и в поджелудочной железе (неалкогольный стеатоз поджелудочной железы → хронический панкреатит → рак поджелудочной железы), что дает основание выделять новую нозологическую форму — неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы.

Последние исследования в области панкреатологии также были сфокусированы на аутоиммунных панкреатитах (АИП). Одним из главных событий 2010 г. в панкреатологии стало принятие международного консенсуса по диагностике АИП — панкреатита, который часто клинически характеризуется развитием обструктивной желтухи, гистологически — лимфоплазматической инфильтрацией и муароформным фиброзом, терапевтически — быстрым и выраженным ответом на глюкокортикостероиды. Выделяют 2 типа АИП: лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (АИП 1 типа) и идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными

эпителиальными повреждениями (АИП 2 типа). В качестве диагностических критериев АИП рассматривают изменения протоков при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, серологические данные (повышение уровня IgG4), вовлечение других органов (симметричное увеличение слюнных желез, стриктуры желчных протоков, ретроперитонеальный фиброз), гистологические данные (лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, муароформный фиброз, множество IgG4-положительных клеток), быстрый (менее чем через 2 нед) ответ на терапию глюкокортикостероидами ex juvantibus в виде полного разрешения или значительного улучшения в отношении панкреатических и экстрапанкреатических проявлений. Оптимальной дозой глюкокортикостероидов, назначаемых с диагностической целью, принято считать 0,6 мг/кг в течение 2 нед.

В диагностике хронических панкреатитов по-прежнему большое внимание уделяется эндоскопической ультрасонографии, которая рассматривается как суррогатный маркер панкреатической структуры, ультразвуковой эластографии поджелудочной железы, позволяющей оценивать наличие и степень ее фиброза, а также изучению генетических маркеров — генов PRSS1, PRSS2 и CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора). В лечении болевых форм хронических панкреатитов отмечено возрастание роли различных хирургических вмешательств (более эффективны, чем эндоскопические методики, хотя и не предупреждают прогрессирования заболевания), то-ракоскопической спланхэктомии, однократной дозированной радиотерапии на область поджелудочной железы, транскраниальной магнитной стимуляции.

### Гастроэнтерологические последствия ожирения

Ожирение является непосредственной причиной более 60 заболеваний, включая 12 форм рака. При изучении гастроэнтерологических аспектов ожирения в настоящее время научный и клинический интерес врачей фокусируется на его роли в развитии НАЖБП, панкреатической патологии (неалкогольной жировой болезни и рака поджелудочной железы), возникновении и прогрессировании ГЭРБ, ПБ и аденокарциномы пищевода, колоректального рака, функциональной диспепсии.

При выраженном ожирении модификация образа жизни и применение медикаментов эффективно только у 5% пациентов, бандажирование желудка — у 15%, а шунтирующие операции — у 35-40% больных. С учетом этого тактика лечения ожирения в 2010 г. изменилась — ведущая роль принадлежит различным методам бариатрической хирургии, продемонстрировавшим, что 90% эффектов являются физиологическими. Результаты бариатрической хирургии еще раз подтвердили важнейшую роль ЖКТ в регуляции метаболических и энергетических процессов при ожирении. Но, поскольку в развитие и прогрессирование ожирения включено более 1000 различных генов, 100 метаболических путей и 30 гастроинтестинальных пептидов и гормонов, что требует необходимости изменения и восстановления множества физиологических процессов, лечение ожирения должно быть комбинированным.



## Коморбидная патология: рефлюксная болезнь

Начало XXI века ознаменовалось стремительным увеличением показателей заболеваемости и распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), при этом максимальная распространенность ГЭРБ отмечается в странах Западной Европы. Так, 18% жителей Великобритании, 15% граждан Испании и 17,6% населения Швейцарии испытывают изжогу как минимум раз в неделю, в то время как во Франции только 7,8% опрошенных лиц констатируют появление изжоги один раз в неделю. Значительная распространенность ГЭРБ во всем мире ассоциируется с большим экономическим и социальным бременем [1].  
**Бронхиальная астма (БА)** — одно из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей во всем мире. По данным GINA (The Global Initiative for Asthma), в 2009 г. в мире насчитывалось около 300 млн больных БА [2].  
**Распространенность этой патологии в зависимости от географического региона варьирует от 1 до 18%. В последние годы отмечается повышение экономических затрат, связанных с диагностикой и лечением БА, как в развивающихся странах Африки, Латинской Америки, так и в Западной Европе и Азии.**

### Эпидемиология и этиопатогенез ГЭРБ + БА

Для ГЭРБ и БА характерна хронологическая коморбидность. Первый случай такой сочетанной патологии был зафиксирован в начале XX века, тогда он был описан в разделе «Редкий случай в клинической практике». В настоящее время в Монреальском консенсусе (2006) [3], руководстве GINA (2009) и исследовании SICADA (2010) [4] констатирована высокая распространенность сочетанной патологии: так, 32-84% больных БА страдают ГЭРБ. Как свидетельствуют результаты недавно завершенных эпидемиологических исследований, распространенность сочетанной патологии ГЭРБ и БА в Турции составляет 25,4%, в Китае — 40,4%, в Тайване — 3,9%, Саудовской Аравии — 15,4% [5-8]. Авторы крупного популяционного исследования, в котором приняли участие 124 тыс. жителей Тайваня, отметили высокую частоту диагностики у больных БА коморбидной патологии: комбинацию ГЭРБ и БА выявляют в 2 раза чаще по сравнению с изолированным течением БА (95% ДИ 1,84-2,12;  $p < 0,001$ ) [7].

Сочетание двух нозологий отрицательно сказывается на течении каждого заболевания в отдельности. Наличие ГЭРБ у пациентов с БА приводит к ухудшению контроля за течением БА ( $p = 0,022$ ), снижению качества жизни по всем шкалам SF-36 ( $p < 0,01$ ), развитию депрессии ( $p < 0,001$ ) [6]. Наличие изжоги у пациента с БА сопровождается повышением потребности в использовании ингаляционных лекарственных средств на 13,8% [5]. Кроме того, наличие ГЭРБ у больных БА отрицательно сказывается на функции легких. Как свидетельствуют результаты исследования M. Maher, у больных с эрозивной формой ГЭРБ (ЭРБ) и БА по сравнению с лицами, страдающими неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) и БА, имеют место достоверные различия в значениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Генслара (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) (соответственно  $p < 0,02$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ) [8].

В то же время риск развития БА у больных ГЭРБ выше по сравнению с популяцией лиц, не имеющих каких-либо проявлений ГЭРБ. По данным M. Tsai и соавт., максимальный риск формирования ГЭРБ имеют пациенты с БА в возрасте 18-44 года (ОР 2,61; 95% ДИ 2,24-3,03;  $p < 0,001$ ), минимальный — больные БА возрастной группы 65-74 года (ОР 1,58; 95% ДИ 1,36-1,83;  $p < 0,001$ ) и старше 75 лет (ОР 1,80; 95% ДИ 1,52-2,12;  $p < 0,001$ ) [7].

Фактором, негативно влияющим на течение коморбидной патологии, считается повышенный индекс массы тела пациента (ИМТ). S. Pakhale и соавт. утверждают, что у больных ГЭРБ + БА с сопутствующим ожирением отмечаются самые низкие показатели ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с лицами, имеющими ИМТ в пределах нормы [9]. Среди других факторов, отягощающих течение сочетанной патологии, называют пол (женский) и возраст пациента ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно) [8].

Несмотря на большое количество исследований, направленных на выявление причинно-следственной связи между ГЭРБ

и БА, патогенетические аспекты формирования коморбидной патологии окончательно не изучены. В настоящее время существует несколько противоречивых теорий, объясняющих одновременное наличие ГЭРБ и БА. Одни ученые предполагают, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс может провоцировать приступ БА (теория кислого рефлюкса) в результате аспирации кислого желудочного содержимого в проксимальные дыхательные пути, индуцирующей бронхоконстрикцию. Последователи рефлекторной теории считают, что в действительности имеет место временная связь между появлением ГЭРБ и развитием БА: закисление дистальной части пищевода приводит к стимуляции вагуса, что провоцирует бронхоконстрикцию независимо от микроаспирации желудочного содержимого в дыхательные пути. Особое место в патогенезе ГЭРБ на фоне БА отводят приему лекарственных средств, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер. Частое расслабление нижнего пищеводного сфинктера на фоне применения  $\beta$ -адреномиметиков приводит к формированию патологического рефлюкса, развитию и прогрессированию ГЭРБ.

### Особенности клинического течения

Течение ГЭРБ у пациентов с БА имеет некоторые особенности. Клинические проявления ГЭРБ могут варьировать от наличия эзофагеальных (изжога, регургитация) и/или экстраэзофагеальных (кашель, одышка) симптомов до полного отсутствия какой-либо патологической симптоматики. Среди больных БА, резистентной к медикаментозному лечению, ГЭРБ чаще всего протекает латентно, без выраженных типичных симптомов. Таким пациентам свойственны разнообразные дисморфные нарушения пищевода (неэффективная моторная функция — 53,3%; «пищевод шелкунчика» — 7,6%), гипотензия нижнего пищеводного сфинктера (15,4%) [10].

Клинически заподозрить и предположить диагноз ГЭРБ у больного БА можно, когда у него выявлены следующие признаки [11]:

- одновременное появление у пациента чувства изжоги, кислого привкуса во рту, торакалгии, легочной симптоматики;
- развитие приступа кашля или появление сухих хрипов после употребления напитков, продуктов с кислым вкусом;
- развитие приступа БА после приема определенных продуктов (кофе, шоколада, мяты, алкоголя);
- ухудшение легочной симптоматики после приема пищи, в положении лежа на спине, в ночные или ранние утренние часы;
- начало приступов БА во взрослом возрасте при условии отсутствия аллергических реакций;
- невозможность адекватно контролировать симптомы БА, несмотря на проведение стандартной терапии; стероидрезистентность.

Эндоскопическая структура ГЭРБ у больных БА соответствует таковой у пациентов с изолированной ГЭРБ. Как свидетельствуют результаты исследования G. Agas, среди лиц, страдающих сочетанной патологией ГЭРБ и БА, доминирует НЭРБ (75% больных) [12]. В структуре ЭРБ преобладают