

## ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «EUROPEAN BRIDGING-MEETING» (МАГДЕБУРГ, ГЕРМАНИЯ, 20–24 НОЯБРЯ 2007 Г.)

Подготовили: Бордин Д. С., Барышников Е. Н., Егорова Е. Г., Валитова Э. Р., Ким В. А.

20–24 ноября 2007 года в Магдебурге (Германия) состоялась международная конференция молодых ученых *European Bridging-Meeting*. ЦНИИ гастроэнтерологии представляли к. м. н. Д. С. Бордин, к. м. н. Э. Р. Валитова, Е. Н. Барышников, Е. Г. Егорова, В. А. Ким. В ходе конференции обсуждались различные аспекты диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Сотрудниками института было представлено три устных доклада. Выступление Э. Р. Валитовой было посвящено влиянию скорости приема пищи на частоту гастроэзофагеальных рефлюксов. Д. С. Бордин представил доклад об особенностях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых. Сообщение Е. Г. Егоровой касалось повреждения печени при инсулинорезистентности. В постерной сессии приняли участие восемь стендовых докладов.

Значительное внимание было уделено обсуждению проблем диагностики и лечения заболеваний кишечника. В первый день (pre-meeting) обсуждались диагностические и терапевтические возможности двухбаллонной энтероскопии (ДБЭ) и видеокапсульной эндоскопии (ВДЭ) при желудочно-кишечном кровотечении неясного генеза (ЖККН), воспалительных заболеваниях кишечника, целиакии, опухоли тонкой кишки, синдроме кишечного полипоза.

Симпозиум был построен таким образом, что методики ДБЭ и ВКЭ сравнивались и противопоставлялись друг другу. Безусловно, появление возможности эндоскопического обследования тонкой кишки стало прорывом в диагностике ЖККН, генез которых до этого момента оставался неясным. Диагностические возможности ограничивались радиологическими методами (рентгенологическое исследование тонкой кишки, компьютерная томография, ультразвуковое исследование, доплеровское исследование, магнитно-резонансная визуализация, ангиография), скинтиграфией с мечеными эритроцитами, push-энтероскопией, лапаротомией и ревизией брюшной полости.

М. Belutti (Германия) дал определение ЖККН как кровопотери из пищеварительного тракта, явной и скрытой, как правило, сопровождающейся

анемией. Явное кровотечение — гематомезис, при скрытых кровопотерях факт кровопотери устанавливается по фекальному тесту.

Докладчик подчеркнул, что наиболее частым источником кровопотери при ЖККН является тонкая кишка. За пределами тонкой кишки источниками кровопотери могут быть желудок (болезнь Камерона, болезнь Дьелафуа (Dieulafoy), ангиодисплазия, GAVE-синдром); толстая кишка (ангиодисплазия, колонопатия при портальной гипертензии). Факторами, из-за которых источник кровопотери не удастся выяснить, могут быть малые размеры повреждения, локализация, недоступная визуализации (например, тело желудка), неактивное кровотечение либо маскировка дефекта сгустками крови. Докладчик указал, что из всех адекватно проведенных (то есть проводимых врачами, имеющими достаточный навык и при должном аппаратном и техническом обеспечении) эндоскопических исследований в случае желудочно-кишечного кровотечения в 5% случаев источник кровопотери выявить не удастся.

ЖККН имеют возрастные особенности. Так, у больных до 40 лет наиболее частыми причинами (по убыванию) являются опухоли тонкой кишки, болезнь Крона, дивертикул Меккеля, ангиодисплазия, синдром полипоза. У больных старше 40 лет — ангиодисплазия/ангиоэктазия, первичные неоплазии, НПВС-индуцированные энтеропатии, метастазы, болезнь Дьелафуа, портальная гипертензия.

В последовавших двух докладах были представлены результаты исследований, оценивающих специфичность и чувствительность методик ДБЭ и ВКЭ применительно к диагностике неясных кровотечений. Первый доклад назвался «Двухбаллонная эндоскопия на первом месте». Chr. Schäfer (Германия) подчеркнул, что метод ДБЭ имеет большую чувствительность по сравнению с ВКЭ и может применяться у больных с подозреваемым стенозом тонкой кишки.

Доклад S. Rejchrt (Чехия) назывался «Видеокапсульная эндоскопия — на первом месте». В докладе были выделены преимущества ВКЭ. Метод обладает меньшей по сравнению с ДБЭ инвазивностью,

не требует применения анестезиологического пособия, не приводит к механическому повреждению слизистой. К отрицательным моментам можно отнести такие свойства метода, как невозможность управлять за продвижением и ориентацией капсулы, трудности в дифференциации между темной желчью и кровью, невысокое качество изображения, отсутствие возможности взятия биопсии. S. Rejchrt проанализировал чувствительность ВКЭ у различных групп больных: 1) с продолжающимся явным кровотечением; 2) с явным кровотечением в анамнезе, в различные сроки после эпизода кровотечения; 3) больные с оккультной кровопотерей. Было показано, что наибольшей чувствительностью ВКЭ обладает в группе больных с продолжающимся кровотечением и у больных с эпизодом кровопотери в течение ближайших 4 недель. У больных с оккультным кровотечением причина после проведения ВКЭ устанавливается лишь в 44,2% случаев.

В другом проспективном исследовании оценивалась эффективность ВКЭ по сравнению с интраоперационной энтероскопией (в качестве «золотого стандарта»). Чувствительность метода составила 95%, специфичность — 75%. Докладчик дал оценку отрицательному результату ВКЭ, подчеркнув, что большая часть таких больных в последующем не имеют эпизодов кровотечения, у 10% этих пациентов источник кровотечения располагается не в тонкой кишке. На основании исследования Bradford H. Jones, опубликованном в журнале *Am. J. Gastroenterology* в 2005 году, докладчик делает вывод, что таким больным показано проведение повторной ВКЭ, так как в 75% случаев удастся установить причину кровотечения.

Тем не менее докладчик не мог не сказать о таких преимуществах ДБЭ, как возможность во время исследования удалить видеокапсулу в случае ее ретенции и оказание других лечебных манипуляций (бужирование стеноза тонкой кишки и др.).

Особое значение эндоскопические методы исследования тонкой кишки приобретают при болезни Крона и недифференцированном колите. С докладом «Всегда видеокапсульная эндоскопия» выступил Ch. Högenauer (Австрия). Докладчик рассмотрел возможности ВКЭ в отношении двух групп больных: 1) с установленным диагнозом болезни Крона; 2) с подозреваемой болезнью Крона.

У первой группы больных ВКЭ позволяет объяснить симптомы, генез которых остался неясным после проведения рутинных методов обследования: эндоскопии, лучевых методов обследования тонкой кишки. Проведение ВКЭ показано больным перед планируемым оперативным вмешательством по поводу основного заболевания. Ограничением к обследованию является возможность ретенции капсулы перед стриктурой тонкой кишки (докладчик указал, что это происходит в 13% случаев). Кроме

того, в настоящее время нет убедительных данных, что проведение ВКЭ у пациентов с болезнью Крона имеет влияние на выбор терапии и клинический исход.

Большее значение ВКЭ имеет у больных второй группы. Пациенты с подозреваемой болезнью Крона — имеющие как минимум один кишечный симптом (хроническая абдоминальная боль, хроническая диарея, потеря веса, отставание в росте) и один внекишечный симптом (лихорадка, артрит/артралгия, пиодермия, перианальные проявления, первичный склерозирующий холангит, железодефицитная анемия, повышение СОЭ, С-реактивного белка, лейкоцитоз, серологические и фекальные маркеры воспаления, диагностические находки при рентгенографии тонкой кишки и компьютерной томографии (КТ)).

Были приведены результаты метаанализа 11 проспективных исследований, свидетельствующие о том, что по сравнению с другими методами (КТ, магнитно-резонансная интестинография, илеоскопия, push-энтероскопия) ВКЭ имеет очевидные преимущества в визуализации тонкокишечного поражения при болезни Крона. Однако информативность исследования снижает то, что у более чем 13% здоровых лиц обнаруживаются неспецифические изменения слизистой тонкой кишки, невозможно отдифференцировать поражение слизистой тонкой кишки при болезни Крона и НПВС-индуцированной энтеропатии. У больных с единственным симптомом частота диагностических находок очень низкая — 0–9%.

Mergener и соавт., 2007 предложили диагностический алгоритм при наличии симптомов болезни Крона. В первую очередь должна быть выполнена илеколоноскопия и при выявлении тонкокишечного поражения назначаться соответствующая терапия, при отрицательном результате исследования и отсутствии признаков кишечной обструкции показано проведение ВКЭ, при их наличии — радиологических методов исследования.

При недифференцированном колите в 29–40% случаев после проведения ВКЭ удастся установить диагноз болезнь Крона.

S. Rejchrt (Чехия) выступил с докладом «Всегда двухбаллонная энтероскопия». В своей презентации докладчик поставил под сомнение возможности ВКЭ в диагностике тонкокишечных поражений при БК. Он привел мнения авторитетных специалистов и результаты опубликованных исследований. Проблема заключается в том, что остается неясным, насколько правомочно устанавливать диагноз болезнь Крона при обнаружении единичных афтозных дефектов



слизистой тонкой кишки. Подобные изменения встречаются на ранней стадии болезни Крона, при медикаментозной энтеропатии (в том числе вследствие приема НПВС).

В этой ситуации ДБЭ имеет очевидное преимущество, поскольку обладает большей разрешающей способностью, предоставляет возможность забора образцов слизистой для гистологического исследования, осуществления лечебных манипуляций. Докладчик продемонстрировал клинически пример успешной дилатации стриктуры тонкой кишки с помощью ДБЭ.

В последующих сообщениях профессора G. Gasbarrini (Италия) и Ch. Mulder (Нидерланды) наглядно продемонстрировали возможности ВКЭ и ДБЭ при целиакии.

Подводя итог заседанию, профессора Ch. Mulder и G. Gasbarrini сошлись во мнении, что окончательное место ВКЭ и ДБЭ в диагностическом алгоритме при заболеваниях тонкой кишки еще не определено, однако ценность обоих методов не вызывает сомнений.

В основной день (непосредственно bridging meeting) заболеваниям кишечника также было посвящено большое число докладов. Профессор D. Dumitrascu (Румыния) в сообщении «Перекрест функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: причинная взаимосвязь или случайная ассоциация?» продемонстрировал общность функциональных расстройств ЖКТ: синдрома раздраженного кишечника (СРК), функциональной диспепсии (ФД), гастроэзофагеально-рефлюксной болезни. Автор привел данные, указывающие на вероятность того, что названные синдромы являются лишь проявлениями единого заболевания. Так, ГЭРБ, ФД и СРК часто сосуществуют, их развитие подчиняется общим патофизиологическим механизмам. Для больных ГЭРБ показана ассоциация с бронхиальной астмой, в свою очередь, у больных СРК выявлена гиперреактивность бронхов. К функциональным заболеваниям, обладающим общностью генеза с уже перечисленными, докладчик отнес «внекишечные синдромы»: синдром хронической усталости, синдром хронической тазовой боли, функциональная цефалгия, фибромиалгия, интерстициальный цистит.

G. Kiudelius (Литва) представил результаты проспективного одногодичного исследования по оценке заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в отдельном регионе Литвы. В исследовании приняли участие 19 врачей (гастроэнтерологов и эндоскопистов). Результаты сопоставлялись с таковыми, полученными в западноевропейских странах. Заболеваемость язвенным колитом выявлена на более высоком уровне и составила 13,9 на 100 тыс. населения, а болезни Крона, напротив, ниже, чем в Западной Европе, — 2,0. Автор связал

такое различие с генетическими особенностями популяции.

J. Sventoraityte (Литва) представил результаты исследования, в ходе которого была проведена оценка соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных воспалительными заболеваниями кишечника во время ремиссии. Оценивалась спонтанная и стимулированная продукция ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-13 моноцитами периферической крови. Оказалось, что у больных болезнью Крона иммунологический дисбаланс сохраняется и во время фазы ремиссии, тогда как у больных язвенным колитом уровень исследованных цитокинов не отличается от группы контроля.

M. Curlo (Италия) представила результаты собственного сравнительного исследования эффективности лечения неосложненного, но сопровождающегося клиническими симптомами дивертикулеза толстой кишки. Сравнивались три вида лечения: месаламин; месаламин + пробиотик *Lactobacillus Casei* DG; рифаксимин. Рифаксимин показал меньшую эффективность в устранении симптомов дивертикулярной болезни по сравнению с другими видами лечения. Добавление пробиотика к месаламину не давало преимуществ.

Интересной оказалась дискуссия, касающаяся выбора стратегии лечения среднетяжелых и тяжелых форм болезни Крона. Есть две стратегии: step-up и step-down. Первая предусматривает начинать терапию с наименее агрессивных терапевтических агентов и при отсутствии ее эффективности подключать к лечению более агрессивные препараты (правильная пирамида), вторая стратегия (перевернутая пирамида) предусматривает начинать лечение с наиболее агрессивных и эффективных терапевтических агентов, обеспечивающих быстрое заживление слизистой (анти-TNF). Рассматривались преимущества и недостатки применения «перевернутой пирамиды».

Аргументом «за» были результаты исследований по оценке исходов (в частности, отсутствие в анамнезе резекции кишечника) болезни Крона при длительном наблюдении. Так, в норвежском когортном исследовании, результаты которого опубликованы в журнале *Gastroenterology*, 2007, наблюдение проводилось за больными в течение семи лет. Доля больных без резекции кишечника за время наблюдения оказалась достоверно ниже среди группы больных, заживление слизистой у которых достигалось в течение первого года наблюдения за счет применения анти-TNF-терапии. Аргументами «против» стали указания на лекарственную токсичность, отсутствие данных по безопасности длительной терапии. Общим выводом дискуссии стала парадигма: существует необходимость разработки генетических и серологических маркеров, которые позволили бы предсказывать характер

течения заболевания и осуществить отбор больных, нуждающихся в агрессивном лечении уже на ранней стадии заболевания.

Одна из секций была посвящена желудочно-кишечным инфекциям. Особый интерес вызвал доклад Chr. Högenauer (Австрия), который назывался «*Klebsiella oxytoca* — новый кишечный патоген». Речь шла об антибиотикоассоциированных диареях (ААД). Докладчик показал, что ААД возникает у 5–25% больных, получающих антибиотиков. В 80–90% случаев состояние представляет собой нетяжелую функциональную диарею, 10–20% случаев ассоциированы с *Clostridium difficile* и сопровождаются колитом. Часть случаев колита не связана с *Clostridium difficile*. Докладчик дал очень подробную и иллюстративную характеристику колита, ассоциированного с *Klebsiella oxytoca*, индуцированного антибиотиками. Автор представил собственные результаты экспериментального исследования, в ходе которого проводилось заражение экспериментальных животных культурой *Klebsiella oxytoca* одновременно с терапией амоксициллином/клавуланатом, что приводило к формированию колита. У животных, которым не давали антибиотик, колит не развивался.

Эндоскопически колит характеризуется поражением преимущественно правых отделов толстой кишки, характер поражения прерывистый, формируются отек, геморрагии, иногда язвы. Предполагаемый патогенез колита — избыточный рост Клебсиеллы в просвете толстой кишки на фоне подавления нормальной кишечной флоры, патогенный цитотоксин до настоящего времени не выделен. Клиническая картина заболевания характеризуется кровавой диареей, острым началом, спастическими болями в животе. Заболевают лица молодого возраста после приема антибиотиков из группы пенициллина. Диагностика основывается на колоноскопии и высеивании культуры *K. oxytoca* из фекалий. Специфического лечения не существует и заключается лишь в простой отмене антибиотика.

Ряд сообщений был посвящен вопросам этиопатогенеза, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Несмотря на то что, по данным L. Guida (Италия), со временем частота эрозивных ГЭРБ уменьшается, а неэрозивных увеличивается вдвое, заболевание продолжает привлекать внимание исследователей. Так, в ходе заседания обсуждались вопросы эндоскопического лечения ГЭРБ. Высказались мнения «за» (J. Spicak) и «против» (M. Bruno). По мнению M. Bruno, результаты эндоскопического лечения непродолжительны, сами методы обладают побочными эффектами и ограничениями. Оба выступающих пришли к согласию о необходимости жесткого отбора пациентов для этого вида лечения.

По данным многоцентрового проспективного исследования, проведенного в Турции, распростра-

ненность *Helicobacter pylori* (*Hp*), эрозивного эзофагита и пищевода Баррета ниже, чем в Западной Европе, и составляет 38, 27 и 0,3% соответственно.

Была обсуждена роль гастрин-17 в диагностике ГЭРБ. Согласно данным G. Morana (Италия), у больных ГЭРБ гастрин-17 выявлялся в более высоких концентрациях, чем у больных с функциональной диспепсией. Оценка уровней гастрин-17, антител к *Hp*, пепсиногена-I и -II, а также гормонов и аутоантител, выявляемых при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, показала высокую корреляцию между атрофическим гастритом и высокой степенью аутоиммунных процессов в щитовидной железе (A. Iori, Италия).

Jovanovic (Сербия) сообщил об уменьшении заболеваемости язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после внедрения эрадикационной терапии согласно национальному консенсусу по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции. Роли *Hp* в развитии некоторых заболеваний пищеварительного тракта был посвящен доклад M. Popescu (Румыния). Авторы выявили *Hp* у 44% больных раком желудка, 41% — хроническим гастритом, 62% — язвой желудка, 11% — ГЭРБ.

A. Chwiesko (Польша) доложил о результатах одновременного билирубин-мониторинга и комбинированной рН-внутриполостной многоканальной импедансометрии у 24 пациентов с ГЭРБ с подозрением на пищевод Баррета. У 10 из них диагноз подтвержден морфологически. Было показано, что существенную роль в развитии кишечной метаплазии играют кисло-желчные рефлюксы, а также отсутствие корреляции между щелочными и желчными рефлюксами. Обсуждался вопрос о патогенезе пищевода Баррета: по данным разных авторов, экспрессия генов p53, TPO Pa и HER-2/neu может быть связана с развитием дисплазии и аденокарциномы у больных с пищеводом Баррета.

Привлек внимание доклад H. Neumann, Peter Malfertheiner и Klaus Monkemuller (Германия), которые оценили объем межклеточного пространства пищевода эпителия у больных с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ. Исследователи показали, что объем межклеточного пространства увеличен при обеих формах заболевания и является ранним и чувствительным морфологическим фактором в патогенезе ГЭРБ. U. v. Arnim, M. Bellutti (Германия) сообщили об опыте лечения эозинофильного эзофагита монтелукастом, оценив его как хорошо переносимое и более эффективное по сравнению с флутиказоном.





Особый интерес представлял ряд докладов, посвященных НПВП-гастропатиям. Так, A. Negovan (Румыния) показал, что у пациентов, принимающих НПВП, поражение гастроинтестинальной слизистой более серьезное по сравнению с пациентами, принимающими низкие дозы аспирина. Однако длительный прием последнего является одной из самых частых причин назначения эндоскопического исследования. A. Link (Германия) отметил, что совместный прием преднизолона, эзомепразола, клопидогрела или рофекоксиба с низкими дозами аспирина не влияет на снижение уровня системных или местных эйкозаноидов (ТХВ<sub>2</sub>, ПГ E<sub>2</sub>) у *Hp*-негативных добровольцев.

V. Kamburov (Болгария) изучил влияние *H. pylori* на возникновение кровотечения из язвы. Было проанализировано 162 пациента с кровотечением, 51 из которых принимал НПВП. 83,3% больных были *Hp*-позитивны, в 46,3% случаев отмечена высокая степень обсемененности.

L. G. Cavallaro (Италия) показал взаимосвязь между гастрином-17 (G-17) и общим гастрином у пациентов с атрофией слизистой желудка. Уровень общего гастрина и гастрином-17 достоверно выше у пациентов с атрофическим гастритом, при этом гастрин-17 отражает степень тяжести атрофии.

В рамках конференции были также освещены проблемы гепатологии. M. Petrova (Болгария) оценила роль вируса Эпштейн — Барра (EBV) в развитии хронического заболевания печени. Было обследовано 46 пациентов с повышенным уровнем трансаминаз и серологически подтвержденной EBV-инфекцией. Пункционная биопсия печени была проведена 11 пациентам. Было показано, что у больных повышен уровень АЛТ (в среднем до 129,4 Е/мл). Отмечена положительная корреляция между IgG HBV и АЛТ ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). По данным пункционной биопсии печени выявлялся гепатит низкой степени активности с лимфоцитарной инфильтрацией. Таким образом, было сделано заключение, что вирус Эпштейн — Барра в некоторых случаях может быть причиной хронического гепатита с явлениями тромбоцитопении и небольшим увеличением селезенки.

S. Sabru-Pop посвятила свое сообщение диагностике портальной гипертензии у пациентов с циррозами печени с варикозно расширенными венами пищевода различной степени по данным эндоскопического исследования, без асцита. Проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости со спектральным и цветным доплером у 34 пациентов. Были показаны увеличение диаметра и низкая скорость кровотока в системе воротной вены (6,1–12,5 см/сек). Скорость кровотока при этом коррелировала с расширением вен пищевода.

Исследование T. Alempijevic (Сербия) было посвящено неинвазивным методам диагностики фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С. Хронический гепатит С — заболевание печени с прогрессированием в цирроз и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Прогноз зависит от стадии и прогрессирования фиброза. До сих пор биопсия печени оставалась единственным способом оценки фиброза печени. Тем не менее пункция печени не всегда может быть проведена пациенту. В исследование было включено 128 пациентов с вирусным гепатитом С. Авторы провели статистический анализ (тест Спирмена) связи биохимических показателей и степени фиброза по шкале VETAVIR. Использовались показатели АСТ, отношение АЛТ/АСТ, протромбиновый индекс, а также генотип и титр вируса гепатита С. При морфологическом исследовании печени у 16 пациентов не было признаков фиброза, средний уровень фиброза был у 36 пациентов, прогрессирующий фиброз наблюдался среди 24 пациентов и у 28 — признаки формирования цирроза печени. Отмечена корреляция между стадией фиброза и показателями АСТ, АСТ/АЛТ (0,476 и 0,404 соответственно). Таким образом, было показано, что биопсия печени остается «золотым стандартом» исследования степени фиброза у пациентов с гепатитом С, но использование клинических признаков и рутинных лабораторных тестов помогает в получении полной информации о состоянии печени.