

УДК 616.3(063)(430.1)

XIV сессия Немецкой национальной школы гастроэнтерологов

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития РФ

XIV session of German national college of gastroenterologists

A.A. Sheptulin

State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov
First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development,
Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics

Цель обзора. Обобщить доклады, представленные на XIV сессии Немецкой национальной школы гастроэнтерологов.

Основные положения. В ходе работы сессии рассматривались наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний пищевода, желудка, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и кишечника. Приводилось много статистических данных, касающихся частоты и распространенности гастроэнтерологических заболеваний в Германии

Заключение. Знакомство с тематикой Немецкой национальной школы гастроэнтерологов позволяет сделать вывод о ее сходстве с тематикой лекций, представленных на последней Российской национальной школе гастроэнтерологов, однако существуют определенные различия, касающиеся формы изложения материалов.

Ключевые слова: школа гастроэнтерологов, тематика лекций.

The aim of review. To generalize the reports submitted at the XIV session of German national college of gastroenterologists.

Original positions. During session most actual issues of diagnostics and treatment of diseases of esophagus, stomach, liver, gallbladder, pancreas and intestine were considered. The statistical data on frequency and prevalence of gastroenterological diseases in Germany were presented.

Conclusion. Acquaintance to data of German national college of gastroenterologists allows to conclude on its similarity to lectures presented at the last session of the Russian national college of gastroenterologists, however there are differences in style data presentation.

Key words: college of gastroenterologists, lecture subjects.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Sheptulin Arcady A. – MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university

С 25 по 28 февраля 2012 г. в Титизее (Германия) проходила XIV сессия Немецкой национальной школы гастроэнтерологов (XIV. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee).

Немецкая национальная школа гастроэнтерологов существует уже 28 лет и ее сессии проводятся с периодичностью 1 раз в 2 года. Научными руководителями школы являются известные гастроэнтерологи К.-Р. Maier (Штутгарт) и Н. Blum (Фрайбург). В работе сессии приняли участие около 500 врачей из Германии, Австрии, Швейцарии. Среди слушателей преобладали врачи общей практики и гастроэнтерологи, но в их число входили также эндоскописты, хирурги, педиатры.

Продолжительность работы школы была ограничена 4 днями. В 1-й день обсуждались заболевания пищевода и желудка, во 2-й день – печени, в 3-й день – поджелудочной железы и желчного пузыря, в 4-й день – кишечника. Каждый день был строго структурирован. Он всегда начинался с лекции «state-of-the-art», посвященной какой-либо актуальной проблеме гастроэнтерологии. Затем читались тематические лекции (в среднем 12–14 лекций ежедневно). В конце каждого рабочего дня проводился разбор диагностически сложных случаев (Problemfälle) в форме постоянного живого общения лектора и аудитории.

Лекция «state-of-the-art» 1-го дня работы школы, которую прочитал Т. Brabletz (Фрайбург), была посвящена стволовым опухолевым клеткам и их роли в метастазировании новообразований желудочно-кишечного тракта. Представленная концепция названных клеток предполагает существование небольшой группы опухолевых клеток, обладающих свойствами стволовых и способных дифференцироваться в направлении эпителиальных опухолевых клеток. Их активация способствует инвазивному росту новообразования и его метастазированию (концепция migrating cancer stem cells). Опухолевые стволовые клетки отличаются устойчивостью к химиопрепаратам и лучевой терапии, что может объяснять недостаточную эффективность этих методов лечения.

В 1-й день работы школы были прочитаны лекции, посвященные эозинофильному эзофагиту, резистентным формам гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нарушениям моторики пищевода, эндоскопическому и хирургическому лечению рака пищевода, MALT-лимфоме желудка, диагностике и лечению гастропареза, выявлению и устранению инфекции *H. pylori*.

Большого внимания заслуживает последняя проблема, которую осветил в своей лекции известный немецкий гастроэнтеролог, руководитель Европейской рабочей группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* Р. Malferttheiner (Магдебург). В лекции были изложены основные положения Международного согласительного совещания «Маастрихт-4» по указанным вопросам. По

некоторым из них была представлена и собственная точка зрения автора. Так, инфицированность взрослого населения Германии *H. pylori* составляет около 50%. Протективная роль этой инфекции в отношении развития бронхиальной астмы не доказана, для подтверждения, как полагает автор, требуются дальнейшие исследования. Эрадикация *H. pylori* способствует, возможно, повышению эффективности применения L-тироксина.

С учетом необходимости эрадикационной терапии у больных с атрофическим мультифокальным гастритом (как меры профилактики рака желудка) было предложено отбирать для ее проведения лиц, имеющих по результатам теста «Гастропанель» уровень пепсиногена <70 мкг/л (риск развития рака желудка в таких случаях повышен в 6 раз).

Поскольку частота устойчивости к кларитромицину в Германии составляет около 5%, то в качестве стандартной тройной терапии. В качестве альтернативы могут быть применены последовательная схема и схема квадротерапии. Р. Malferttheiner, комментируя исследования, проведенные в КНР и касавшиеся использования схемы эрадикации с добавлением к стандартной терапии препаратов висмута, высоко оценил перспективы этой схемы и рекомендовал ее в случаях выявления резистентности к кларитромицину. Кроме того, по мнению автора, незаслуженно забыты резервные схемы эрадикации в виде двойной терапии амоксициллином и ингибиторами протонной помпы (соответственно в дозах в 1,5 и 2 раза выше обычных) и тройной терапии с рифабутином. Показательная фраза, которой Р. Malferttheiner закончил свою лекцию, посвященную инфекции *H. pylori*: «Ein langer Weg bis hierher und noch ein langer Weg vor uns» («Нами уже пройден долгий путь и еще долгий путь нам предстоит»).

Приведем краткое изложение трех клинических наблюдений, завершивших 1-й день работы школы.

Мужчина, 63 лет, оперирован 5 лет назад по поводу рака сигмовидной ободочной кишки. Спустя 6 лет при отсутствии жалоб (по просьбе больного) была сделана эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), в ходе которой в желудке обнаружено образование, расцененное как полип. При гистологическом исследовании установлен диагноз MALT-лимфомы желудка. Проведена эрадикация *H. pylori*. При эндоскопическом контроле через 8 мес признаков лимфомы не выявлено.

Мужчина, 61 года, обратился с жалобами на чувство раннего насыщения и потерю аппетита. По результатам ЭГДС диагностирована язва в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки. При гистологическом исследовании найдены клетки нейроэндокринной опухоли, позитивные к хромогранину А.

Женщина, 52 лет, обратилась с жалобами на упорную тошноту, головокружение и приступы

мигрени. При гастроэнтерологическом исследовании каких-либо серьезных изменений не выявлено. В дальнейшем с различными диагнозами безуспешно лечилась у невропатологов. Лишь проведенное гинекологическое обследование позволило установить причину имевшихся жалоб: у больной была обнаружена застывшая и не развивавшаяся дальше беременность.

2-й день работы школы начался с лекции «state-of-the-art» на тему «Инфекция HCV как метаболический синдром», которую прочитал G. Gerken (Эссен). Основные положения лекции сводились к следующему: инфекция HCV способствует развитию жировой инфильтрации печени и усугубляет ее; степень жировой инфильтрации коррелирует с уровнем репликации вируса; ожирение является неблагоприятным прогностическим фактором при проведении противовирусной терапии.

Рассматривалась проблема хронического гепатита В, резистентного к аналогам нуклеозидов, — ламивудину, энтекавиру, телбивудину (Berg T., Лейпциг), при этом автором рекомендовалось назначение больным тенофовира. Оценивались перспективы использования новых лекарственных препаратов в лечении хронического гепатита С (Thimme R., Фрайбург). В частности, ингибиторы протеаз телопрепир и боцепрепир, разрешенные в Германии к применению с сентября 2011 г., оказываются эффективными в комбинации с пегилированными интерферонами и рибаверином при 1-м генотипе вируса.

F. Lammert (Хомбург) затронул в своей лекции вопросы холестатических заболеваний у беременных. Частота диагностики холестаза в этой группе составляет в Германии около 1%. В развитии заболевания участвуют генетические и гормональные факторы. У 12–60% больных с холестазом беременных отмечаются преждевременные роды, кроме того, повышен риск внутриутробной смерти плода. В лечении применяется *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК), хотя холестаз беременных официально не утвержден в качестве показания для ее назначения (off-label). Рекомендовано также проводить в этих случаях родоразрешение после 34-й недели беременности.

Как правило, беременность не влияет на течение *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ). Назначение препаратов УДХК беременным с ПБЦ также официально не разрешено, однако их отмена часто вызывает ухудшение течения заболевания, что вынуждает продолжать прием начиная со 2-го триместра (off-label), побочных эффектов при этом не отмечено. С симптоматической целью для борьбы с зудом рекомендованы антигистаминные препараты, налоксон, ондансетрон, рифампицин.

В этой же лекции рассматривалась проблема, касающаяся *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) у беременных. Частота возникновения холелитиаза в данной группе обследуемых достигает 5%. Этому

способствуют гипомоторная дискинезия желчного пузыря, его релаксация, индуцированная прогестероном, повышение уровня холестерина при беременности. В большинстве случаев клинические проявления ЖКБ возникают уже после родов. По этой причине 0,8% всех беременных в первый год после родов подвергаются операции холецистэктомии.

Лекция, посвященная дефициту α_1 -антитрипсина (Tacke F., Аахен), началась с приведения некоторых статистических данных: в Германии насчитывается 500 000 больных хроническим гепатитом В, 20 000 больных гемохроматозом, 12 000 больных аутоиммунным гепатитом и 8000 больных с дефицитом α_1 -антитрипсина. Однако в немецком регистре число пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина оказывается значительно меньшим, поскольку почти в 90% случаев заболевание не диагностируется и больные ведутся с диагнозом хронической обструктивной болезни легких или криптогенного цирроза печени.

Диагноз дефицита α_1 -антитрипсина ставится на основании определения его содержания в крови (<0,6 г/л), в дальнейшем проводятся генотипирование и биопсия печени. В лечении используются внутривенные инфузии препаратов α_1 -антитрипсина (проластина и др.), замедляющих развитие эмфиземы легких (в настоящее время эти препараты получают в Германии 950 взрослых больных и 50 детей), кроме того, проводится *трансплантация печени* (ТП). В стадии разработки находятся такие методы, как замена патологического гена с помощью стволовых клеток, применение карбамазепина.

Обсуждалась также проблема гепато-пульмонального синдрома (Zirpich A., Галле), характеризующегося нарушением артериальной оксигенации вследствие дилатации сосудов легких и проявляющегося выраженной одышкой. Частота этого осложнения при циррозах печени составляет 15–20%. Диагноз основывается на результатах эхокардиографии с контрастированием или скинтиграфии. У большинства больных методом лечения служит трансплантация печени, 5-летняя выживаемость без ТП составляет 23%, после ТП — 63%.

Лекцию о *неалкогольной жировой инфильтрации печени* (НЖИП) и неалкогольном стеатогепатите прочитал известный гепатолог, руководитель университетской медицинской клиники в Майнце и одновременно приглашенный профессор Гарвардской медицинской школы D. Schuppan. По его данным, в США насчитывается 90 млн пациентов с НЖИП и 12 млн человек, страдающих неалкогольным стеатогепатитом. Автор назвал «разочаровывающими» результаты применения при лечении таких больных глутазонов, витамина Е, пентоксифиллина и метформина. Наиболее эффективными методами терапии, по его мнению,

являются увеличение физической активности, снижение массы тела и проведение бариатрических хирургических операций — при *индексе массы тела* (ИМТ) > 40 кг/м².

В одной из лекций были затронуты вопросы трансплантации печени (Nadalin S, Тюбинген). Автор является руководителем Центра трансплантации печени, штат которого насчитывает более 100 врачей 15 различных специальностей. Были приведены данные, согласно которым каждый 4-й мужчина, умирающий в Германии в возрасте 35–55 лет, погибает от алкогольной болезни. Более 30% ТП в стране проводится по поводу алкогольного цирроза печени. Прогноз после таких операций остается хорошим при условии абстиненции больных (5-летняя выживаемость 89%) и снижается при продолжении приема этанола (46%), поэтому постановка больных алкогольным циррозом печени в лист ожидания трансплантации осуществляется только после доказанного 6-месячного периода абстиненции.

Лекция «state-of-the-art» 3-го дня работы школы (Lutz M., Саарбрюкен) была посвящена *раку поджелудочной железы* (РПЖ). Было показано, что риск его развития в течение жизни составляет 1,4% (для сравнения: риск развития колоректального рака — 7%). Молекулярные предпосылки РПЖ гетерогенны. В каждом случае новообразования идентифицируются (более 60 точечных мутаций), причем существует 12 различных путей их активации. У 1–3% больных наблюдаются наследственные формы заболевания. В 50% РПЖ к моменту выявления опухоли уже имеются метастазы, вследствие чего операбельными оказываются лишь 20% больных, а 5-летняя выживаемость не превышает 6%.

Клиническая картина РПЖ неспецифична, однако у 80% пациентов отмечается необъяснимая потеря аппетита. Методами выбора в диагностике служат компьютерная томография и эндосонография. Послеоперационная химиотерапия повышает 5-летнюю выживаемость до 12%, в неоперабельных случаях она малоэффективна и позволяет продлить жизнь до 11,1 мес (при отсутствии терапии — до 7,8 мес).

Известный немецкий панкреатолог J. Mössner (Лейпциг) изложил современные подходы к лечению *острого панкреатита* (ОП). Основное место в терапии этого заболевания отводится борьбе с болью. С этой целью рекомендуется внутривенное введение прокаина или так называемого «вюрцбургского обезболивающего коктейля», состоящего из трамадола, протазина и метамизола. Учитывая, что 80% больных ОП погибают от септических осложнений, то при наличии признаков системной воспалительной реакции назначаются антибиотики (карбопенемы). Применение ингибиторов протеаз (например, аprotинина), а также октреотида признано неэффективным.

Принимая во внимание то, что 50% летальных исходов при ОП наблюдаются в 1-ю неделю, важную роль, как подчеркнул автор, должна играть борьба с полиорганной недостаточностью. В настоящее время рекомендуется определять более взвешенные показания к хирургическому лечению: даже при панкреонекрозе терапию целесообразно начинать с чрескожной тонкоигольной пункции под контролем компьютерной томографии.

Были прочитаны лекции о современных эндоскопических способах лечения хронического панкреатита (Сага К., Людвигсбург), — дренировании псевдокист, стентировании при стенозах панкреатических протоков с удалением камней и др., дающих при правильном отборе больных хорошие результаты, а также о хирургических методах лечения (Hopt U.T., Фрайбург), применяющихся при некупирующихся болях, местных осложнениях (стенозирование двенадцатиперстной кишки, общего желчного протока и т. д.).

R.M. Schmid (Мюнхен) остановился на клинико-морфологических особенностях аутоиммунного панкреатита. К ним, в частности, относятся обнаружение в поджелудочной железе IgG4-позитивных плазматических клеток и выраженного склероза (в крови — повышение уровня IgG4), хороший ответ на применение кортикостероидов. Автор подчеркнул, что при аутоиммунном панкреатите речь идет о системном заболевании с внепанкреатическими проявлениями в виде аутоиммунного холангита, артрита, тиреоидита.

Лекция «state-of-the-art» 4-го дня работы школы (Königsrainer A., Тюбинген) была посвящена канцероматозу брюшины, который выявляется у 10% всех больных со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, чаще всего при колоректальном раке (при IV стадии — в 50% случаев). Применяющаяся сегодня гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC) позволяет увеличить среднюю выживаемость до 12 мес. В немецком регистре в настоящее время насчитывается 1500 таких больных.

M. Stumvoll (Лейпциг) коснулся проблемы связи злокачественных опухолей с ожирением. У пациентов, страдающих ожирением, риск развития колоректального рака повышен в 1,5–2 раза, аденокарциномы пищевода — в 3 раза. Механизмы неблагоприятного онкогенного влияния ожирения сводятся к провоспалительному и канцерогенному действию жировой ткани. Свойственные таким больным гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также повышенный уровень лептина способствуют пролиферации раковых клеток.

Рассматривались современные возможности хирургических методов лечения ожирения (Shang E., Лейпциг). Отмечено, что морбидное ожирение (ИМТ>30 кг/м²) наблюдается в Германии у 20% населения. Автор подчеркнул, что существующие терапевтические методы позво-

ляют — при наблюдении за больными в течение 15 лет — снизить массу тела по сравнению с исходной лишь на 2%, тогда как хирургические методы оказываются эффективными у 18% пациентов при применении гастропластики и у 27% после проведения шунтирующих операций. Кроме того, после операций улучшается течение сахарного диабета (в 80–90%), гипертонической болезни (в 80%), снижается уровень липидов в крови (в 75–80%).

Большой интерес вызвала лекция М. Schmiegel (Бохум) о *колоректальном раке* (КРР). В Германии эта форма рака в структуре злокачественных опухолей занимает 2-е место как по частоте возникновения, так и среди причин смерти. Ежегодно она регистрируется более чем у 73 000 человек. К факторам, повышающим риск развития КРР, относятся избыточная масса тела, курение, частое употребление красного мяса. Напротив, протективное действие оказывают высокая физическая активность, употребление чая, кофе, растительной клетчатки. Несмотря на способность ацетилсалициловой кислоты снижать частоту возникновения КРР, длительный ее прием все же не рекомендуется из-за риска побочных эффектов.

Европейские рекомендации по скринингу КРР, как и американские, предполагают выполнение ежегодных анализов кала на скрытую кровь, а также колоноскопии, но в отличие от американских считается нецелесообразным применение капсульной эндоскопии, КТ-колонографии и сигмоскопии. Ежегодно в Германии с целью скрининга КРР проводится более 500 000 колоноскопий, при этом опухоль выявляется в 1,1% случаев (в 70% I–II стадий).

О подходах к лечению резистентных форм болезни Крона речь шла в лекции Т. Andus (Штутгарт). При выяснении причин резистентности напоминалось правило о том, что «препараты действуют тогда, когда их принимают»,

поскольку, как показал клинический опыт, до 50% пациентов с болезнью Крона не соблюдают предписанный им режим лечения.

При стероидрефрактерном течении рекомендован перевод больного на метотрексат или азатиоприн и 6-меркаптопурин, а в дальнейшем, при их неэффективности, на антицитокиновые препараты. В случае неэффективности инфликсимаба хороший эффект дает иногда адалимумаб. В настоящее время продолжаются исследования, посвященные применению при болезни Крона такролимуса, пульс-терапии циклофосфамидом, яиц *Trichuris suis* (публикация результатов этого исследования ожидается в текущем году), трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Делая общее заключение о работе Немецкой национальной школы гастроэнтерологов следует отметить весьма высокий научный уровень выступлений. Каждый лектор читает, как правило, одну, в редких случаях две лекции. Обращает внимание тесное сотрудничество гастроэнтерологов-терапевтов и хирургов (примерно каждый 4-й доклад имеет хирургическую направленность), причем часто эти специалисты выступают сопредседателями заседаний, что несомненно позволяет сблизить их подходы к лечению тех или иных гастроэнтерологических заболеваний. Безусловно, значительно облегчает работу слушателей наличие печатных материалов.

В целом тематика лекций Немецкой национальной школы и тематика лекций Российской национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов, руководимой академиком РАМН В.Т. Ивашкиным и профессором Е.К. Баранской, во многом совпадают, что не удивительно, поскольку и в Германии, и в России в круг рассматриваемых вопросов включаются наиболее актуальные проблемы гастроэнтерологии. Имеющиеся различия касаются главным образом формы изложения материала.