



Falk Gastro-Info

06/2017



Редакторы: PD Dr. Peter Hasselblatt, Head of the Freiburg Outpatient Clinic for Ileal Diseases, D Dr. Christoph Neumann-Haefelin, Head of the Freiburg Liver Center, Medical University Clinic of Freiburg, D-79106 Freiburg i. Br. (Germany)

Перевод: к.м.н А.Ю. Соколов, кафедра фармакологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Учебное видео

Видеокурс по ультразвуковому исследованию брюшной полости

Исследование печени: воротная вена



Нажмите ссылку для перехода на просмотр видео (видео на английском языке)

http://media.falkfoundation.de/fileadmin/media/08_Liver_Portal_vein_ENG.mp4

Author: Prof. Dr. Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim.

© 2017 Falk Foundation e.V., Freiburg. All rights reserved.



Lancet. 2017;389(10075):1218–28

Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ

Интенсивная трансплантация фекальной микробиоты от нескольких доноров в лечении активного язвенного колита: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [Multidonor intensive fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled trial]

Введение: кишечная микрофлора вовлечена в патогенез язвенного колита. Трансплантация фекальной микробиоты является новым методом терапевтического микробиологического манипулирования, однако её эффективность при язвенном колите остается неопределенной. Авторы задались целью оценить эффективность трансплантации фекальной микробиоты от нескольких доноров, проводимой в режиме интенсивного дозирования при активном язвенном колите.

Методы: в трех стационарах Австралии было проведено многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. Пациенты с активным язвенным колитом (4–10 баллов по шкале Мейо) согласно заранее утвержденному рандомизационному списку были случайным образом распределены в соотношении 1:1 или в группу трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ), или в группу колоноскопического введения плацебо (контроль), с последующими клизмами 5 дней в неделю в течение 8 недель. Пациенты, лечащие врачи и прочий исследовательский персонал не знали о назначенном лечении. Трансплантат фекальной микробиоты был получен от разных доноров в количестве от трех до семи. Первичным исходом была клиническая ремиссия без использования стероидов с эндоскопической ремиссией или ответом (показатель ≤ 2 по шкале Мейо, баллы по всем подшкалам ≤ 1 , и снижение на ≥ 1 балл по эндоскопической подшкале) на 8 неделе. Анализ проводился по модифицированному принципу «intention-to-treat» и включал всех пациентов, получивших хотя бы одну исследуемую дозу. Для оценки ассоциированных микробиологических изменений выполнялся анализ кала на 16S рРНК.

Результаты: с ноября 2013 г по май 2015 г в исследование было включено 85 пациентов, из них 42 рандомизировано в группу ТФМ, а 43 — в группу контроля. Один пациент из группы ТФМ и три участника из группы плацебо не получили предусмотренного исследованием лечения и были исключены из анализа. Первичный исход был достигнут у 11 (27 %) из 41 пациента группы ТФМ по сравнению с 3 (8 %) из 40 участников контрольной группы (отношение рисков: 3,6; 95 % ДИ: 1,1–11,9; $p=0,021$). Нежелательные события отмечались у 32 (78 %) из 41 пациента группы ТФМ и у 33 (83 %) из 40 пациентов группы плацебо; большинство из них заключалось в жалобах на преходящие желудочно-кишечные проблемы, причем между группами лечения не было существенных различий в количестве или типе нежелательных явлений. Серьезные побочные эффекты возникли у 2 пациентов группы ТФМ и у 1 - из группы плацебо. Микробиологическое разнообразие увеличивалось во время ТФМ и сохранялось после её завершения. Некоторые бактериальные таксоны были связаны с клиническими исходами; в частности, наличие *Fusobacterium spp* ассоциировалось с отсутствием ремиссии.

Интерпретация: трансплантация фекальной микробиоты от нескольких доноров в режиме интенсивного дозирования сопровождается клинической ремиссией и улучшением эндоскопической картины активного язвенного колита, а также ассоциируется с различными микробиологическими изменениями, связанными с исходом лечения. Таким образом, трансплантация фекальной микробиоты является

перспективным способом терапии язвенного колита. Дальнейшие исследования должны фокусироваться на точном определении оптимальной интенсивности лечения и значении подбора пары донор-реципиент на основании микробиологического профиля.

Prof. M.A. Kamm, Departments of Gastroenterology and Medicine, St. Vincent's Hospital and University of Melbourne, 55 Victoria Parade, Fitzroy, Melbourne, VIC 3065, Australia, E-Mail: mkamm@unimelb.edu.au

BMJ. 2017;356:j895

Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Patorno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, Dejene SZ, Cohen J, Mogun H, Kim SC

Риск развития серьезных инфекций, связанных с использованием иммунодепрессантов у беременных женщин с аутоиммунными воспалительными заболеваниями: когортное исследование [Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: Cohort study]

Цель: сравнить риски развития серьезных инфекций, ассоциированных с использованием системных стероидов, небиологических препаратов или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа во время беременности.

Дизайн: наблюдательное когортное исследование

Обеспечение: государственные (Medicaid, 2001–2010) или частные (Optum Clinformatics, 2004–2015) программы медицинского страхования в США.

Участники: 4961 беременная женщина, получавшая иммунодепрессанты по поводу ревматоидного артрита, системной красной волчанки (СКВ), анкилозирующего спондилита, псориатического артрита или воспалительных заболеваний кишечника.

Варианты воздействия для наблюдательных исследований: воздействия классифицировались по первому заполненному рецепту во время беременности на назначение стероидов, небиологических препаратов или ингибиторов ФНО. Поскольку ингибиторы ФНО не используются для лечения СКВ, пациенты с этим заболеванием исключались из сравнений, в которых фигурировали ингибиторы ФНО.

Оценка основных исходов: основным исходом было развитие серьезных инфекций во время беременности, определяемых по факту госпитализации по поводу бактериальных или оппортунистических инфекций. Отношение рисков рассчитывалось с использованием модели пропорциональных регрессий рисков Кокса после корректировки по вмешивающимся факторам с точной стратификацией по оценке склонности соответствия. Модель логистической регрессии использовалась для проведения анализа дозозависимости ответа среди женщин, получивших как минимум один рецепт на стероид.

Результаты: серьезные инфекции развились у 71 из 4961 беременной женщины (0.2%), получавшей иммунодепрессанты. Примерная частота встречаемости серьезных инфекций на 100 человеко-лет среди 2598 потребителей стероидов, 1587 потребителей небиологических препаратов, и 776 потребителей ингибиторов ФНО, включенных в исследование, составляла 3.4 (95% доверительный интервал: 2.5–4.7), 2.3 (1.5–3.5), and 1.5 (0.7–3.0), соответственно. Среди потребителей иммунодепрессантов трех классов: небиологические препараты против стероидов, отношение рисков = 0.81 (95% доверительный интервал: 0.48–1.37), ингибиторы ФНО против стероидов - 0.91 (0.36–2.26), и ингибиторы ФНО против небиологических препаратов - 1.36 (0.47–3.93), статистически значимых различий в риске развития серьезных инфекций во время беременности обнаружено не было. В анализе дозозависимости ответа, наиболее высокая доза стероида была ассоциирована с повышением риска развития серьезных инфекций

во время беременности (коэффициент для каждой единицы увеличения в средней эквивалентной суточной дозе преднизона в мг = 0.019, $p = 0.02$).

Заключение: риск серьезных инфекций одинаков среди беременных женщин с системными воспалительными заболеваниями, получающих стероиды, небиологические препараты и ингибиторы ФНО. Однако, использование высоких доз стероидов является независимым фактором риска развития серьезных инфекций во время беременности.

R.J. Desai, Ph.D., Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 1620 Tremont Street, Suite 3030, Boston, MA 02120, USA, E-Mail: rdesai@bwh.harvard.edu

JAMA Intern Med. 2017;177(4):546–53

Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, Greene T, Croft LD, Neuhauser M, Glassman P, Bidwell Goetz M, Samore MH, Rubin MA

Сравнительная эффективность ванкомицина и метронидазола в профилактике рецидива и смерти у пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* [Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with *Clostridium difficile* infection]

Введение: гидрохлорид метронидазола исторически рассматривается как средство первой линии терапии у пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* (КИ) легкого и умеренного течения, однако он уступает гидрохлориду ванкомицина в плане обеспечения клинического выздоровления. Выбор препарата может также иметь существенное значение для иных последующих исходов, таких как рецидив или смерть, хотя эти вторичные исходы недостаточно изучены.

Цель: оценить риск рецидива и смерти по любым причинам в 30-дневный период среди пациентов, получавших метронидазол или ванкомицин для лечения КИ любой степени тяжести.

Дизайн, обеспечение и участники: в ретроспективном когортном исследовании с подбором групп по склонности соответствия оценивались пациенты, получавшие лечение КИ в службе здравоохранения Департамента по делам ветеранов Соединенных Штатов. КИ определялась по положительным результатам лабораторных тестов на наличие токсина *C. difficile* или его генов в образцах стула. Анализ данных проводился с 7 февраля 2015г по 22 ноября 2016г.

Вмешательства: лечение ванкомицином или метронидазолом.

Основные исходы и оценка: в фокусе внимания этого исследования были такие исходы, как рецидив КИ и 30-дневная смертность по любым причинам. Под рецидивом понимался повторный положительный результат лабораторных тестов в течение 8 недель от исходного диагноза КИ. 30-дневная смертность по любым причинам определялась как смерть по любой причине в пределах 30 дней после постановки диагноза КИ.

Результаты: всего 47,471 пациент (средний [SD] возраст, 68.8 [13.3] лет; 1947 женщин [4.1%] и 45,524 мужчин [95.9%]) с КИ, получавший лечение ванкомицином или метронидазолом, соответствовал критериям включения в исследование. Из 47,147 первых эпизодов терапии, 2068 (4.4%) были с ванкомицином. Эти 2068 пациентов были сопоставлены с 8069 пациентами группы метронидазола, что дало в сумме 10,137 включенных пациентов. Были созданы субкогорты для сравнения 5452 пациентов с заболеванием легкой и умеренной степени тяжести и 3130 пациентов с заболеванием тяжелого течения. Различий в риске рецидива между пациентами, получавшими лечение ванкомицином, по сравнению с участниками группы метронидазола в любой из когорт активности заболевания выявлено не было. Среди пациентов когорт любой активности, получавшие лечение ванкомицином лица имели меньшую вероятность смерти (скорректированный относительный риск = 0.86; 95% ДИ: 0.74–0.98;

скорректированные различия риска, -0.02; 95% ДИ: -0.03 до -0.01). Значимых различий в риске смертности между группами лечения среди пациентов с легкой и умеренной формами КИ обнаружено не было, но ванкомицин существенно снижал риск 30-дневной смертности по любым причинам среди пациентов с КИ тяжелого течения (скорректированный относительный риск, 0.79; 95% ДИ: 0.65–0.97; скорректированные различия риска, -0.04; 95% ДИ: -0.07 до -0.01).

Заключение и релевантность: частота рецидива была схожа среди пациентов, получавших лечение ванкомицином и метронидазолом. Однако, риск 30-дневной смертности был существенно снижен среди участников, получавших ванкомицин. Эти результаты могут в дальнейшем оправдать использование ванкомицина в качестве средства стартовой терапии инфекции *Clostridium difficile* тяжелого течения.

V.W. Stevens, Ph.D., Research Assistant Professor, Pharmacotherapy Outcomes Research Center, L.S. Skaggs Pharmacy Institute, University of Utah School of Medicine, 30 S. 2000 E., Salt Lake City, UT 84112, USA, E-Mail: vanessa.stevens@hsc.utah.edu

M.A. Rubin, M.D., Ph.D., Associate Professor, Division of Epidemiology, Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, 295 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84132, USA



Lancet. 2017 [Epub ahead of print]

El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I

Ниволумаб у пациентов с прогрессирующей (запущенной) гепатоцеллюлярной карциномой (CheckMate 040): фаза 1/2 открытого, не сравнительного исследования эскалации и экспансии дозы [Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial]

Введение: в общемировой практике для лечения пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой одобрен только сорафениб, при этом результаты терапии остаются плохими. Авторы задались целью оценить безопасность и эффективность ниволумаба, ингибитора рецепторов программируемой клеточной смерти (PD-1), у пациентов с запущенной гепатоцеллюлярной карциномой с хроническими вирусными гепатитами или без таковых.

Методы: была проведена фаза 1/2 открытого, не сравнительного исследования эскалации и экспансии дозы (CheckMate 040) ниволумаба у взрослых (≥ 18 лет) с гистологически подтвержденной запущенной гепатоцеллюлярной карциномой с инфекцией вирусами гепатитов С или В (HCV или HBV) или же без таковой. Допускалось предшествующее лечение сорафенибом. Фаза эскалации дозы проводилась в 7 стационарах или академических центрах 4-х стран или территорий (США, Испания, Гонконг и Сингапур); фаза экспансии дозы проводилась дополнительно в 39 центрах 11 стран (Канада, Великобритания, Германия, Италия, Япония, Южная Корея, Тайвань). При скрининге подходящие

пациенты отбирались с баллами по шкале Чайлд-Пью 7 или ниже (Чайлд-Пью А или В7) для фазы эскалации дозы и 6 или ниже (Чайлд-Пью А) – для фазы экспансии дозы, при статусе 1 балл или ниже по шкале Восточной кооперативной онкологической группы. Пациенты с инфекцией HBV должны были получать эффективную противовирусную терапию (вирусная нагрузка < 100 МЕ/мл); противовирусное лечение не требовалось для участников с инфекцией HCV. Пациенты, ранее получавшие лечение препаратами, нарушающими Т-клеточные костимуляцию или механизмы распознавания, исключались. Пациенты получали внутривенно ниволумаб в дозе 0.1–10 мг/кг каждые 2 недели в фазе эскалации дозы (дизайн 3+3). В фазе экспансии ниволумаб в дозе 3 мг/кг назначался каждые 2 недели пациентам 4 когорт. В первую входили участники, не получавшие или не перенесшие лечение сорафенибом без вирусных гепатитов, во вторую – прогрессирующие на фоне сорафениба без вирусных гепатитов, в третью – инфицированные HCV, в четвертую – инфицированные HBV. Первичными конечными точками были безопасность и переносимость для фазы эскалации и частота объективного ответа (Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1) для фазы экспансии.

Результаты: 262 подходящих пациента (48 – в фазе эскалации и 214 – в фазе экспансии) получили лечение за период между 26 ноября 2012г и 8 августа 2016г. 202 из 262 пациентов (77%) прошли полный курс лечения с последующим наблюдением. Во время эскалации дозы, ниволумаб показал управляемый профиль безопасности, включая приемлемую переносимость. В этой фазе 46 из 48 пациентов (96%) прервали лечение, 42 (88%) – по причине прогрессии заболевания. Встречаемость связанных с лечением нежелательных явлений не казалась ассоциированной с дозой, и максимальная переносимая доза не была достигнута. На 12 из 48 пациентов (25%) приходилось $\frac{3}{4}$ релятивных лечению нежелательных событий. У 3-х пациентов (6%) были зарегистрированы связанные с лечением серьезные нежелательные явления (пемфигоид, надпочечниковая недостаточность, расстройство печени). 30 из 48 пациентов (63%) в фазе эскалации умерли (связь с терапией ниволумабом не определена). Для фазы экспансии был выбран ниволумаб в дозе 3 мг/кг. Частота объективного ответа составляла 20% (95% доверительный интервал [ДИ]: 15–26) у пациентов, получающих 3мг/кг ниволумаба в фазе экспансии дозы и 15% (95% ДИ: 6–28) – в фазе эскалации.

Интерпретация: ниволумаб имеет управляемый профиль безопасности, и никаких новых симптомов у пациентов с запущенной гепатоцеллюлярной карциномой выявлено не было. Надежные объективные ответы показали потенциал ниволумаба для лечения прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномы.

A.B. El-Khoueiry, M.D., USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA 90033, USA, E-Mail: elkhoei@med.usc.edu

Hepatology. 2017;65(5):1451–61

Seto WK, Chan TSY, Hwang YY, Wong DKH, Fung J, Liu KSH, Gill H, Lam YF, Lau EHY, Cheung KS, Lie AKW, Lai CL, Kwong YL, Yuen MF

Реактивация гепатита В у бессимптомных вирусоносителей, подвергнутых трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: проспективное исследование [Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study]

Реактивация вируса гепатита В (HBV) у HBsAg-негативных и анти-HBc-позитивных пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) проспективно не изучалась. HBsAg-негативные и анти-HBc-позитивные пациенты с неопределяемой ДНК HBV, подвергнутые аллогенной ТГСК, проспективно мониторировались каждые 4 недели. Первичной конечной точкой была реактивация HBV, определяемая как обнаружение ДНК HBV (≥ 10 МЕ/мл). Вторичные точки включали общую выживаемость, HBsAg-позитивность, а также изменения в биохимических печеночных пробах и

уровне антител к HBsAg. Среди 297 реципиентов аллогенной ТГСК, 85 (28.7%) были HBsAg-негативными и анти-HBc-позитивными, из которых 62 были включены в исследование и наблюдались в течение 4-104 (медиана 48) недель. Двухлетняя кумулятивная частота обнаружения ДНК HBV была 40.8% в срок 8-100 (медиана 44) недель. Многомерный анализ показал, что возраст ≥ 50 лет ($p = 0.004$, отношение риска = 8.2) и хроническая болезнь «трансплантат против хозяина» ($p = 0.010$, отношение риска = 5.3) были значимо ассоциированы с реактивацией HBV. Другие клинические параметры, включая исходный статус антител к HBsAg, серийные изменения уровня антител к HBsAg и серология донора не были ассоциированы с реактивацией HBV. Пациенты моложе 50 лет и без хронической болезни «трансплантат против хозяина», по сравнению с оставшейся когортой пациентов, демонстрировали существенно более низкую 2-летнюю кумулятивную частоту реактивации HBV (5.6% против 65.0%, $p = 0.004$). Энтекавир успешно снижал ДНК HBV до неопределяемого уровня без случаев развития «биохимического гепатита».

Заключение: HBsAg-негативные и анти-HBc-позитивные пациенты демонстрируют высокую частоту реактивации вируса гепатита В (HBV) после аллогенной трансплантации гематopoэтических стволовых клеток, с детерминантами реактивации HBV, включающими возраст ≥ 50 лет и хроническую болезнь «трансплантат против хозяина». Стратегии лечения на основе этих параметров могут предотвращать реактивацию HBV и последующие осложнения.

Dr. Dr. M.-F. Yuen, Department of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong 1452, Hong Kong, E-Mail: mfyuen@hkucc.hku.hk

Gastroenterology. 2017;152(6):1383–94

Matsuura K, Sawai H, Ieko K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y, Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis

Полногеномный поиск ассоциаций идентифицировал вариант TLL1, связанный с развитием гепатоцеллюлярной карциномы после эрадикации инфекции вирусом гепатита С [Genome-wide association study identifies TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus infection]

Введение и цели: даже после эрадикации инфекции вируса гепатита С (HCV) с помощью противовирусных препаратов остается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Авторы изучили генетические факторы, ассоциированные с развитием ГЦК у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) на лечение хронической инфекции HCV.

Методы: геномная ДНК была получена от 457 пациентов с УВО на терапию хронического гепатита С интерферон-содержащими схемами с 2007 по 2015гг в Японии. Проводился полногеномный поиск ассоциаций (ППА) с последующим анализом репликации 79 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов-кандидатов в независимой выборке из 486 пациентов в Японии. Конечной точкой исследования были диагноз ГЦК или подтверждение отсутствия ГЦК (при последующих обследованиях до декабря 2014 г в когорте ППА, и до января 2016г в когорте репликации). У всех пациентов собирались клинические и лабораторные данные. Анализировались уровни экспрессии вариантов генов-кандидатов в звездчатых клетках человеческой печени, у крыс с вызванным холинодефицитной диетой и ограничением L-аминокислот стеатогепатитом, а также у мышей с повреждением печени,

индуцированным тетрахлометаном. Кроме этого, оценивались уровни экспрессии в ткани печени пациентов с хроническим гепатитом С и различными стадиями фиброза или опухоли по сравнению с пациентами без инфекции HCV (контроль).

Результаты: была обнаружена строгая ассоциация между ОНП rs17047200, локализованным в интроне гена толлоидоподобного протеина 1 (TLL1) в четвертой хромосоме, и развитием ГЦК; при объединении результатов ППА и исследования репликации был выявлен полногеномный уровень значимости (отношение шансов = 2.37; $p = 2.66 \times 10^{-8}$). Многомерный анализ показал, что rs17047200 АТ/ТТ был независимым фактором риска развития ГЦК (отношение риска = 1.78; $p = 0.008$), наряду с мужским полом, пожилым возрастом, более низким уровнем альбумина, поздней стадией фиброза печени, наличием диабета и более высоким уровнем α -фетопротеина после лечения. Объединяя генотип rs17047200 с другими факторами, авторы разработали предикционную модель развития ГЦК у пациентов с умеренным или выраженным фиброзом печени. Уровень мРНК TLL1 в звездчатых клетках печени человека увеличивался при активации. Уровень мРНК Tll1 увеличивался в ткани пораженной фиброзом печени грызунов по сравнению с контролем. Уровень мРНК TLL1 возрастал в ткани печени пациентов с прогрессией фиброза. Уровень экспрессии генов коротких вариантов TLL1, включая изоформу 2, был выше у пациентов с rs17047200 АТ/ТТ.

Заключение: Проведя полногеномный поиск ассоциаций (ППА), авторы выявили связь между однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) rs17047200, локализованным в интроне гена толлоидоподобного протеина 1 (TLL1), и развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) при лечении хронической инфекции вируса гепатита С (HCV). Авторы обнаружили, что уровни мРНК Tll1/TLL1 повышаются при моделировании повреждения печени у грызунов и в ткани печени пациентов с фиброзом по сравнению с контролем. Авторы предполагают, что этот ОНП может нарушать сплайсинг мРНК TLL1, что приводит к появлению коротких вариантов белка с высокой каталитической активностью, ускоряющих фиброзирование печени и карциногенез. Необходимы дальнейшие исследования для определения того, каким образом rs17047200 нарушает уровень мРНК TLL1, сплайсинг и трансляцию, равно как и для оценки распространения этих вариантов среди прочих пациентов с ГЦК. Тестирование на ОНП TLL1 может использоваться для идентификации пациентов с риском развития ГЦК после УВО на лечение инфекции HCV.

Dr. Dr. Y. Tanaka, Department of Virology, Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Kawasumi, Mizuho, Nagoya 467-8601, Japan, E-Mail: ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp



Gastroenterology. 2017;152(5):987–92

Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S, Young P, Gaddam S, Gupta N, Lieberman D, Sampliner R, Falk GW, Mathur S, Kennedy K, Cash BD, Moawad F, Bansal A, Spaander MC, Bruno MJ, Vargo J, Sharma P

Низкий риск дисплазии высокой степени или эзофагеальной аденокарциномы среди пациентов с пищеводом Барретта протяженностью менее 1 см (нерегулярная Z-линия) в течение 5 лет индексной эндоскопии [Low risk of high-grade dysplasia or esophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus less than 1 cm (irregular Z line) within 5 years of index endoscopy]

Введение и цели: нередко встречаются пациенты с < 1 см сегментом столбчатой метаплазии в дистальном отделе пищевода, также именуемым «нерегулярной Z-линией». Эти лица, часто рассматриваемые как пациенты с пищеводом Барретта (ПБ), включаются в программы наблюдения. Однако об их рисках в плане развития дисплазии высокой степени (ДВС) или эзофагеальной аденокарциномы (ЭАК) известно мало. Авторы задались целью определить заболеваемость ДВС и ЭАК у пациентов с нерегулярной Z-линией с кишечной метаплазией.

Методы: было проведено проспективное многоцентровое когортное исследование пациентов, прошедших эндоскопическое обследование на предмет ПБ в специализированных медицинских центрах США и Европы. Анализировались данные 1791 пациента (средний возраст 56 ± 17 лет) с обнаруженным на индексной эндоскопии недиспластическим ПБ и после наблюдения длительностью 1 год или более. Медиана наблюдения составляла 5.9 лет (межквартильный размах, 3.1–8.3 лет). Авторы рассчитали частоту прогрессии до ДВС или ЭАК между группами пациентов с нерегулярной Z - линией (группа 1, n = 167) и участниками с ПБ ≥ 1 см (группа 2, n = 1624).

Результаты: по сравнению с группой 2, в группе 1 было существенно больше женщин (14,8% и 26,3%, соответственно, $p < 0.001$) и меньше курильщиков (33,5% и 52,6%, соответственно). В течение медианы периоды наблюдения в 4,8 лет (межквартильный интервал 3.2–8.3 лет), ни у одного из пациентов группы 1 не развились ДВС или ЭАК. Весь 71 случай ДВС или ЭАК произошел у пациентов с ПБ протяженностью ≥ 1 см. В многомерном анализе пациенты обеих групп значимо не различались по возрасту, расе, или длительности наблюдения.

Заключение: в проспективном многоцентровом когортном исследовании авторы обнаружили, что у пациентов с нерегулярной Z-линией не развиваются дисплазия высокой степени или рак пищевода в течение 5 лет после индексной эндоскопии.

P.N. Thota, M.D., Director, Center of Excellence for Barrett's Esophagus, Department of Gastroenterology and Hepatology, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA, E-Mail: thotap@ccf.org

Am J Gastroenterol. 2017;112(3):441–6

Jensen DM, Eklund S, Persson T, Ahlbom H, Stuart R, Barkun AN, Kuipers EJ, Mössner J, Lau JY, Sung JJ, Kilhamn J, Lind T

Переоценка риска повторного кровотечения после язвенного кровотечения класса Forrest IB (вялое паренхиматозное кровотечение) в большом международном рандомизированном исследовании [Reassessment of rebleeding risk of Forrest IB (oozing) peptic ulcer bleeding in a large international randomized trial]

Цели: целью настоящего исследования была оценка рисков раннего повторного язвенного кровотечения (ЯК) после успешного эндоскопического гемостаза ЯК, классифицируемого по шкале Forrest как IB (FIB), по сравнению с другими типами недавнего кровотечения (СНК).

Методы: многомерный пост-хок анализ результатов большого, международного, двойного слепого исследования пациентов, рандомизированных в группы для получения внутривенно высоких доз эзомепразола (ИПП) или плацебо в течение 72 часов. Также сравнивались частоты повторного

кровотечения у пациентов с СНК ЯК, получавших ИПП или плацебо после успешного эндоскопического гемостаза.

Результаты: у пациентов, получавших в течение 72 ч после успешного эндоскопического гемостаза плацебо, по СНК встречались следующие виды повторного кровотечения: струйное артериальное (FIA) 22.5%, фиксированный тромб (FIB) 17.6%, видимый некровоточащий сосуд (FPA) 11.3%, и вялое паренхиматозное кровотечение (FIV) 4.9%. По сравнению с пациентами с FIB, участники с FIA, FIB, и FPA степенями имели существенно большие риски повторного кровотечения с частотой шансов (95% ДИ) от 2.61 (1.05–6.52) для FPA до 6.66 (2.19–20.26) для FIA. После гемостаза, частоты повторного ЯК для пациентов с FIB в течение 72 часов были схожи в группах ИПП (5.4%) и плацебо (4.9%), в то время как частоты повторного ЯК для всех остальных больших СНК (FIA, FPA, FIB) были ниже в группе ИПП по сравнению с плацебо, хотя оценка с помощью теста взаимодействия СНК не выявила статистической значимости.

Заключение: после успешного эндоскопического гемостаза, у пациентов со степенью Forrest IB (FIB) определяется очень низкая частота повторного язвенного кровотечения, независимо от назначения ИПП или плацебо. Это означает, что после успешного эндоскопического гемостаза, прогностическая классификация FIB язв как признака высокого риска недавней гемморрагии и рекомендация лечить это состояние внутривенными ИПП в высоких дозах должны быть пересмотрены.

D.M. Jensen, M.D., CURE Digestive Diseases Research Center, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Rm 318 Bldg 115, 11301 Wilshire Blvd., Los Angeles, CA 90073-1003, USA, E-Mail: djensen@mednet.ucla.edu

Gut. 2017;66(5):783–93

Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, Schumacher B, Neuhaus H

Рандомизированное исследование сравнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое и эндоскопической резекции слизистой при ранней неоплазии Барретта [A randomized trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia]

Введение: для эндоскопической резекции ранней желудочно-кишечной неоплазии, эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС) позволяет достичь более высокой частоты полной резекции (R0), чем эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС). Однако, ЭДПС технически сложнее, а подтверждений по результатам рандомизированных исследований недостаточно.

Цель: авторы сравнили эффективность и безопасность ЭДПС и ЭРС у пациентов с неопластическим пищеводом Барретта (ПБ).

Дизайн: пациенты с ПБ с очагами интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ИНВС) или ранней стадией аденокарциномы (АК) ≤ 3 см были рандомизированы для получения ЭДПС или ЭРС. Первичным исходом была резекция R0; вторичными исходами были полная ремиссия после неоплазии, рецидивы и нежелательные явления (НЯ).

Результаты: существенных различий ни по данным пациентов, ни по характеристикам очагов поражения между группами рандомизации ЭДПС (n = 20) и ЭРС (n = 20) не было. Гистологическое исследование иссеченных фрагментов выявило ИНВС или АК во всех – за исключением 6 – случаях. Хотя резекция R0 (определяемая по наличию непораженных ИНВС/АК краев) чаще достигалась при ЭДПС (10/17 против 2/17, p = 0.01), различий в полной ремиссии спустя 3 месяца обнаружено не было (ЭДПС 15/16 против ЭРС 16/17, p = 1.0). В течение среднего периода наблюдения 23.1 ± 6.4 месяцев,

рецидив АК произошел у 1 участника группы ЭДПС. Выборочные хирургические вмешательства производились в 4 и 3 случаях после ЭДПС и ЭРС, соответственно ($p=1,0$). Два случая НЯ тяжелого течения были зарегистрированы в группе ЭДПС и ни одного – после ЭРС ($p = 0.49$).

Заключение: С точки зрения потребности в хирургическом вмешательстве, возникновения рецидива и развития ремиссии, оба метода - эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС) и эндоскопическая резекция слизистой – высокоэффективны при проведении эндоскопического удаления ранней неоплазии пищевода Барретта. При ЭДПС можно достичь более высокой частоты резекции R0, но для большинства пациентов с ПБ это имеет малое клиническое значение. ЭДПС, однако, требует больше времени и может вызвать тяжелые нежелательные явления.

Prof. Dr. H. Neuhaus, Medizinische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf, Germany, E-Mail: horst.neuhaus@evk-duesseldorf.de



Am J Gastroenterol. 2017;112(3):503–10

Kamal A, Akhuenkhan E, Akshintala VS, Singh VK, Kalloo AN, Hutfless SM

Эффективность рекомендованной в клинических руководствах холецистэктомии для предотвращения рецидива панкреатита [Effectiveness of guideline-recommended cholecystectomy to prevent recurrent pancreatitis]

Цели: во время или в течение 4 недель после госпитализации по поводу острого билиарного панкреатита экспертным сообществом рекомендуется проводить холецистэктомию. Авторы изучили приверженность к выполнению этой рекомендации при лечении острого билиарного панкреатита легкого и умеренного течения и эффективность холецистэктомии для профилактики рецидива панкреатита.

Методы: в исследование включались лица, проходившие по базе «MarketScan Commercial Claims & Encounters» за 2010-2013гг как госпитализированные по поводу острого панкреатита (в соответствии с МКБ 9-го пересмотра, код 577.0) и желчекаменной болезни (код 574.x). Приверженность рекомендациям определялась как выполнение холецистэктомии в течение 30 дней первой/индексной госпитализации в связи с билиарным панкреатитом. Участники с проведенной операцией и без таковой сравнивались по числу последующих госпитализаций по поводу острого или хронического панкреатита с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с корректировкой по возрасту, полу, коморбидности и продолжительности индексного нахождения в стационаре.

Результаты: из 17010 пациентов, соответствующих критериям включения, 78% лечились согласно рекомендациям (1 группа), включая 10918, подвергнутых холецистэктомии во время индексной госпитализации, и 2387, прооперированных в течение 30 дней. Среди 3705 пациентов, которых вели «не по правилам» (2 группа), 1213 была выполнена холецистэктомия спустя 1-6 месяцев после индексной

госпитализации. Последующее число госпитализаций у пациентов 1 группы была ниже, чем у участников второй (острый панкреатит: 3% против 13%, $p < 0.001$; хронический панкреатит: 1% против 4%, $p < 0.001$).

Заключение: примерно 4-м из 5 пациентов холецистэктомия по поводу острого билиарного панкреатита проводится в соответствии с установленными рекомендациями временными рамками. Приверженность рекомендуемому стандарту лечения вознаграждается снижением числа последующих госпитализаций по поводу как острого, так и хронического панкреатитов. Однако большинство пациентов, пролеченных «не по стандарту», впоследствии не подвергаются холецистэктомии. Могут быть факторы, предсказывающие необходимость или немедленной, или отсроченной холецистэктомии.

S. Hutfless, Ph.D., Assistant Professor of Medicine, Gastrointestinal Epidemiology Research Center, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, 600 N. Wolfe Street, Blalock 449, Baltimore, MD 21287, USA, E-Mail: shutfle1@jhmi.edu

Научная литература

Liver function test values

Significance, interpretation, algorithms and peculiarities

Authors: A. Canbay, J. Best, G. Gerken

(35 pages)



Скачать PDF:

http://newsletter.dr.falk.pharma.de/FGI_6-17/U46e_1-3-17.pdf



Передовые исследования в области гастроэнтерологии и гепатологии

Полость рта

Проявления реакции «трансплантат против хозяина»

Будесонид раствор для полоскания (стероид местного действия)
Новое показание – новая галеновая форма
Фаза III

Пищевод

Эозинофильный эзофагит

Вязкий пероральный будесонид (стероид местного действия)
Новое показание – новая галеновая форма
Фаза II

Печень

Первичный билиарный цирроз

Будесонид капсулы (стероид местного действия в комбинации с УДХК)
Новое показание
Фаза III

Первичный склерозирующий холангит

Нор-урсодезоксихолевая кислота (желчная кислота)
Новая галеновая форма – новое показание
Фаза II

Неалкогольный стеатогепатит

Нор-урсодезоксихолевая кислота (желчная кислота)
Новая галеновая форма – новое показание
Фаза II

Портальная гипертензия

Уденафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5)
Новая галеновая форма – новое показание
Фаза II

Больше информации на www.clinicaltrials.gov

Кишечник

Язвенный колит

Фосфатидилхолин (фосфолипид слизистой оболочки)
Новая молекула
Фаза III

Язвенный колит

Будесонид капсулы (стероид местного действия)
Новая галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза I

Болезнь Крона

Trichuris suis ova (яйца хлыстовика свиного)
Новый биологический агент
Фаза II

Болезнь Крона

Будесонид гранулы (стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Проктит

Будесонид суппозитории (стероид местного действия)
Новая галеновая форма
Фаза II

Дивертикулит

Рифамицин (плохо абсорбируемый антибиотик)
Новое показание – новая галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза II

Лимфоцитарный колит

Будесонид гранулы (стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Целиакия

ZED 1227 (ингибитор транслгутаминазы)
Новое показание – новая галеновая форма
Доклинические исследования

Диарея путешественников

Рифамицин (плохо абсорбируемый антибиотик)
Новое показание – новая галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза III



Dr. Falk Pharma GmbH
Lilienthalplatz 5
D-70641 Fellbach
Germany

Представительство компании
«Дайалк Фарма» ООО, Россия
Россия, 127560, Москва, ул. Тульская вилл. 10/10, корпус 4
Тел./факс: +7 (495) 8324004
E-mail: info@dyfalck.com, http://www.dyfalck.com