



Falk Gastro-Info

07/2017



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: ветви портальной вены



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

http://media.falkfoundation.de/fileadmin/media/09_Liver_Portal_vein_branches_ENG.mp4

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

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



N Engl J Med. 2017;376(18):1723–36

Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain Investigators

Тофацитинаб в индукционной и поддерживающей терапии язвенного колита [Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis]

Введение: тофацитинаб – пероральный низкомолекулярный ингибитор Янус-киназы – показал потенциальную эффективность в индукционной терапии язвенного колита (ЯК) во 2 фазе исследования. Авторы занялись дальнейшей оценкой эффективности тофацитинаба в индукционной и поддерживающей терапии.

Методы: были проведены три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований тофацитинаба третьей фазы в терапии ЯК у взрослых. В исследованиях «OCTAVE Induction 1» и «OCTAVE Induction 2», 598 и 541 пациент, соответственно, с ЯК умеренного или тяжелого течения несмотря на предшествующую стандартную терапию или лечение антагонистами фактора некроза опухоли, был рандомизирован для получения индукционной терапии тофацитинибом (10 мг дважды в день) или плацебо в течение 8 недель. Первичной конечной точкой была ремиссия на 8 неделе. В исследовании «OCTAVE Sustain», 593 пациента, продемонстрировавших клинический ответ на индукционное лечение были рандомизированы для получения поддерживающей терапии тофацитинибом (либо 5, либо 10 мг дважды в день) или плацебо в течение 52 недель. Первичной конечной точкой была ремиссия на 52 неделе.

Результаты: в исследовании «OCTAVE Induction 1», ремиссия на 8 неделе произошла у 18.5% пациентов основной группы против 8.2% в группе плацебо ($p = 0.007$); в исследовании «OCTAVE Induction 2», ремиссия произошла у 16.6% против 3.6% ($p < 0.001$). В исследовании «OCTAVE Sustain», ремиссия на 52 неделе произошла у 34.3% пациентов в группе 5мг тофацитиниба и у 40.6% в группе 10мг препарата по сравнению с 11.1% в контроле ($p < 0.001$ для обоих сравнений с плацебо). В исследованиях «OCTAVE Induction 1 и 2» частота всех и серьезных инфекций была выше в основной группе по сравнению с группой плацебо. В исследовании «OCTAVE Sustain» частота серьезных инфекций была схожа во всех трех группах, а частота всех инфекций и инфекции herpes zoster была выше при приеме тофацитиниба, чем при потреблении плацебо. По всем трем исследованиям, немеланомный рак кожи был верифицирован у 5 пациентов, получавших тофацитиниб, и у 1, получавшего плацебо. Подтвержденные сердечно-сосудистые события произошли у 5 участников основных групп и ни у одного из контрольных пациентов. По сравнению с плацебо, прием тофацитиниба был ассоциирован с повышением уровня липидов.

Заключение: у пациентов с активным язвенным колитом умеренного и тяжелого течений тофацитиниб был эффективнее плацебо в индукционной и поддерживающей терапии.

W.J. Sandborn, M.D., Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0956, USA, E-Mail: wsandborn@ucsd.edu

Lancet. 2017;389(10080):1699–709

Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, Louis E, Franchimont D, Dewit O, Seidler U, Kim KJ, Neurath MF, Schreiber S, Scholl P, Pamulapati C, Lalovic B, Visvanathan S, Padula SJ, Herichova I, Soaita A, Hall DB, Bocher WO

Индукционная терапия селективным ингибитором интерлейкина-23 рисанкизумабом у пациентов с болезнью Крона умеренного и тяжелого течения: фаза 2 рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования [Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study]

Ведение: интерлейкин-23 генетически и биологически вовлечен в патогенез болезни Крона (БК). Авторы поставили цель оценить эффективность и безопасность рисанкизумаба (BI 655066), гуманизованного моноклонального антитела к p19-субъединице интерлейкина-23, у пациентов с активной БК умеренного и тяжелого течения.

Методы: в это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 набирались пациенты из 36 центров Северной Америки, Европы и Юго-Восточной Азии. Подходили лица в возрасте 18-75 лет с длительностью диагноза БК как минимум 3 месяца, у которых на момент скрининга выявлялось умеренно-тяжелое течение заболевания, что определялось по индексу активности БК (CDAI) 220-450, с изъязвлением слизистой подвздошной и/или толстой кишок, и с эндоскопическим индексом тяжести БК как минимум 7 (≥ 4 для пациентов с изолированным илеитом), рассчитываемым при илеоколоноскопии слепым методом главным экспертом. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1 с использованием интерактивной системы и стратифицировались по факту предшествующего приема антагонистов ФНО (да или нет). Участники получали внутривенно рисанкизумаб в дозах 200 мг или 600 мг, либо плацебо, на 0, 4 и 8 неделях. Первичным исходом была клиническая ремиссия (CDAI < 150) на 12 неделе (популяция «intention-to-treat»). Безопасность оценивалась у пациентов, получивших как минимум 1 дозу исследуемого препарата.

Результаты: между мартом 2014 г и сентябрем 2015 г, было просмотрено 213 пациентов, и 121 был рандомизирован. Исходно, 113 участников (93%) ранее уже получали как минимум 1 антагонист ФНО (лечение было безуспешным у 96 человек [79%]). На 12 неделе, 25 из 82 получавших рисанкизумаб пациентов (31%) (объединение 41 пациента группы 200 мг и 41 – группы 600 мг) достигли клинической ремиссии, по сравнению с 6 из 39 участников группы плацебо (15%) (различие против плацебо 15.0%, 95% ДИ: 0.1–30.1; $p = 0.0489$). Десять из 41 пациента (24%) группы 200 мг рисанкизумаба вошли в ремиссию (9.0%, -8.3–26.2; $p = 0.31$) и 15 из 41 (37%), получавших по 600 мг препарата (20.9%, 2.6–39.2; $p = 0.0252$). У 95 пациентов (79%) развились нежелательные события (32 в группе плацебо, 32 в группе 200 мг рисанкизумаба, 31 в группе 600 мг рисанкизумаба); у 18 были тяжелые побочные эффекты (9, 6, 3); 12 прекратили лечение (6, 5, 1); у 24 были серьезные побочные эффекты (12, 9, 3). Наиболее частым нежелательным событием была тошнота, а наиболее частым серьезным нежелательным событием было ухудшение БК. Случаев смерти зафиксировано не было.

Интерпретация: в проведенном краткосрочном исследовании рисанкизумаб был эффективнее плацебо для индукции клинической ремиссии у пациентов с активной болезнью Крона. По этой причине селективная блокада интерлейкина-23 посредством ингибирования p19 может быть действенным терапевтическим подходом к лечению данного заболевания.

Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, Mondal K, Liu C, Griffiths A, Noe JD, Crandall WV, Snapper S, Rabizadeh S, Rosh JR, Shapiro JM, Guthery S, Mack DR, Kellermayer R, Kappelman MD, Steiner S, Moulton DE, Keljo D, Cohen S, Oliva-Hemker M, Heyman MB, O'Leary AR, Baker SS, Evans JS, Kirschner BS, Patel AS, Ziring D, Trapnell BC, Sylvester FA, Stephens MC, Baldassano RN, Markowitz JF, Cho J, Xavier RJ, Huttenhower C, Aronow BJ, Gibson G, Hyams JS, Dubinsky MC

Прогноз осложненного течения заболевания у детей с впервые диагностированной болезнью Крона: многоцентровое инцепционное когортное исследование [Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: A multicenter inception cohort study]

Введение: осложнения в виде стриктур и пенетраций при дебюте болезни Крона (БК) у детей и взрослых существенно отягощают течение заболевания и обуславливают рост расходов на здравоохранение. Валидизированные модели, прогнозирующие риск осложнений, отсутствуют, а влияние лечения на риск неизвестно.

Методы: авторы провели проспективное инцепционное когортное исследование педиатрических пациентов с впервые диагностированной БК в 28 центрах США и Канады. Проводилась микробиологическая серодиагностика, оценивались генотипы, экспрессия генов в клетках слизистой подвздошной кишки, а также состав подвздошнокишечной, ректальной и фекальной микробиоты. Модель конкурирующих рисков для осложнений заболевания была создана и валидизирована в независимых группах. Эффект терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), назначаемой в течение 90 дней от момента постановки диагноза, на риск осложнений анализировался по склонности соответствия.

Результаты: между 1 ноября 2008г и 30 июня 2012 г было привлечено 913 пациентов, у 78 (9%) из которых имелись осложнения БК. Валидизированная модель конкурирующих рисков учитывала возраст, расу, локацию патологического процесса и данные серологического исследования, и характеризовалась чувствительностью 66% (95% ДИ: 51–82) и специфичностью 63% (55–71), с негативным предикционным значением 95% (94–97). Пациенты, ранее получавшие анти-ФНО- α -терапию, реже страдали от пенетраций (отношение риска [OR] = 0.30, 95% ДИ: 0.10–0.89; $p = 0.0296$), но не от стриктур (1.13, 0.51–2.51; 0.76), по сравнению с лицами, ранее не принимавшими анти-ФНО-препараты. *Ruminococcus* оказался сопрячен к возникновению стриктур, а *Veillonella* – пенетраций. При постановке диагноза выявлялась ап-регуляция генов клеток подвздошной кишки, контролирующей продукцию внеклеточного матрикса, и такой набор генов был ассоциирован со стриктурированием в модели риска (OR = 1.70, 95% ДИ: 1.12–2.57; $p = 0.0120$). При включении данного генотипа специфичность модели улучшалась до 71%.

Интерпретация: полученные результаты подтверждают полезность стратификации риска у педиатрических пациентов с болезнью Крона при постановке диагноза и выбор терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа.

S. Kugathasan, M.D., Associate Professor of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Emory University School of Medicine, 1760 Haygood Drive, W427, Atlanta, GA 30322, USA, E-Mail: skugath@emory.edu



N Engl J Med. 2017;376(22):2134–46

Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, Vierling JM, Tran TT, Pianko S, Bansal MB, de Ledinghen V, Hyland RH, Stamm LM, Dvory-Sobol H, Svarovskaia E, Zhang J, Huang KC, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Verna EC, Buggisch P, Landis CS, Younes ZH, Curry MP, Strasser SI, Schiff ER, Reddy KR, Manns MP, Kowdley KV, Zeuzem S; POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators

Софосбувир, велпатасвир и воксилапневир в ранее леченой HCV инфекции [Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection]

Введение: для пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С (HCV), не достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) после лечения противовирусными препаратами прямого действия (ПВПД), имеются ограниченные возможности повторного лечения.

Методы: авторы провели два исследования 3-ей фазы с вовлечением пациентов, ранее получавших лечение ПВПД. В исследовании POLARIS-1, пациенты с инфекцией HCV генотипа 1, ранее получавшие лечение схемами, содержащими NS5A-ингибитор, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо комбинации, состоящей из нуклеотидного полимеразного ингибитора софосбувира, NS5A-ингибитора велпатасвира и протеазного ингибитора воксилапневира (150 пациентов), либо плацебо (150 участников) однократно в сутки в течение 12 недель. Пациенты с инфекцией HCV других генотипов (114 человек) были включены в группу софосбувир-велпатасвир-воксилапневир (СВВ). В исследовании POLARIS-4, пациенты с инфекцией HCV генотипа 1,2 или 3, ранее получавшие лечение ПВПД, но не NS5A-ингибитором, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения схем СВВ (163 пациента) или софосбувир-велпатасвир (СВ, 151 участник) в течение 12 недель. Еще 19 человек с инфекцией HCV генотипа 4 были включены в группу СВВ.

Результаты: в трех основных группах у 46% пациентов был компенсированный цирроз. В POLARIS-1 частота УВО составляла 96% на схеме СВВ по сравнению с 0% в группе плацебо. В POLARIS-4 частота УВО была 98% при приеме СВВ и 90% - на режиме СВ. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, усталость, диарея и тошнота. В основных группах обоих исследований процент пациентов, прервавших лечение из-за развития нежелательных реакций, был 1% или ниже.

Conclusions: Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir taken for 12 weeks provided high rates of sustained virological response among patients across hepatitis C virus genotypes in whom treatment with a direct-acting antiviral agent regimen had previously failed.

Заключение: применение комбинации софосбувир-велпатасвир-воксилапневир в течение 12 недель обеспечивает высокую частоту устойчивого вирусологического ответа среди пациентов с гепатитом С, вызванным разными генотипами вируса, у которых ранее назначенное лечение прямыми противовирусными агентами оказалось безуспешным.

Dr. M. Bourlière, Hépto-Gastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, 26, boulevard de Louvain, 13008 Marseille, France, E-Mail: mbourliere@hopital-saint-joseph.fr

Liver Int. 2017;37(4):542–51

Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, Bhanthumkomol P, Bandidniyamanon W, Pausawasdi N, Tanwandee T

Распространение стеатогепатита у пациентов с хроническим гепатитом В и его влияние на тяжесть заболевания и ответ на лечение [The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response]

Введение и цели: клиническая значимость стеатогепатита при хроническом гепатите В остается неясной. Целью настоящего исследования было определение распространенности и факторов риска развития стеатогепатита при хроническом гепатите В, а также определение его корреляции с фиброзом печени и ответом на противовирусную терапию.

Методы: у 256 последовательно поступавших пациентов с хроническим гепатитом В и содержанием вирусной ДНК в плазме > 2000 МЕ/мл проводилось гистопатологическое исследование печени по ряду клинических и лабораторных характеристик. Вирусологический и биохимический ответы оценивались проспективно у 112 пациентов, получавших противовирусную монотерапию.

Результаты: печеночный стеатоз был выявлен у 38% из всей когорты пациентов, из них стеатогепатит в соответствии с классификацией Брунта был диагностирован у 18%. Наличие стеатогепатита ассоциировалось с лишним весом/ожирением (отношение шансов [ОШ] = 5.99; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1.32–27.2) и гипертриглицеридемией (ОШ = 2.95; 95% ДИ: 1.07–8.15). Ни одна из вирусологических характеристик, включая НВеАg-статус, генотипы и уровни виремии не была связана с наличием стеатогепатита. После корректировки по уровню виремии и особенностям метаболического синдрома выяснилось, что стеатогепатит является независимым предиктором значительного фиброза (OR = 10.0; 95% CI: 2.08–48.5) и запущенного фиброза (OR = 3.45; 95% CI: 1.11–10.7). Частота снижения сывороточного уровня вирусной ДНК ниже 20 МЕ/мл в сочетании с нормализацией трансаминаз на 48 неделе противовирусной терапии не различались между группами пациентов со стеатогепатитом и без такового (43% против 53%; $p = 0.475$).

Заключение: стеатогепатит нередко встречается у пациентов с хроническим гепатитом В и ассоциируется с метаболическим синдромом, а не с вирусным фактором. Это исследование продемонстрировало, что стеатогепатит релятивен тяжести печеночного фиброза, но не нарушает ответ на противовирусную терапию.

Dr. P. Charatcharoenwitthaya, Faculty of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand, E-Mail: phunchai@yahoo.com

Наличие стеатоза печени повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы среди пациентов с хроническим гепатитом В [Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B]

Введение и цели: наличие жировой печени у инфицированных вирусом гепатита В (HBV) и не злоупотребляющих алкоголем пациентов является частой и всё более тревожной проблемой из-за пандемичной ситуации с неалкогольной жировой болезнью печени. Риск развития HBV связанной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) возрастает при коморбидности гепатита с ожирением и диабетом. Прямых доказательств гепатокарциногенного эффекта стеатоза печени при хроническом гепатите В практически не существует. Авторы задались целью оценить риски развития ГЦК, связанные с наличием гистологически доказанной жировой печени у пациентов с хроническим гепатитом В.

Методы: было проведено ретроспективное когортное исследование биопсийного материала печени когорты пациентов с хроническим гепатитом В, не злоупотребляющих алкоголем, для оценки распространенности коморбидного гистологически подтвержденного гепатостеатоза и его ассоциации с последующим развитием ГЦК. Также были исследованы 9 полиморфизмов 6 генов-кандидатов неалкогольной жировой болезни печени (ADIPOQ, APOC3, GSKR, LEPR, PNPLA3, и PPARG).

Результаты: среди 270 HBV-инфицированных пациентов, стеатогепатоз был обнаружен у 107 человек (39.6%); он ассоциировался с метаболическими рисками, циррозом ($p = 0.016$) и генотипом PNPLA3 rs738409 CG/GG ($p = 0.002$). За медиану наблюдения 79.9 месяцев, у 11 пациентов (4.1%) развилась ГЦК, причем у 9 из них была жировая печень. В многомерном анализе Кокса, коморбидный стеатоз (отношение риска [OR] = 7.27, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1.52–34.76; $p = 0.013$), возраст, цирроз, и генотип APOC3 rs2854116 TC/CC (OR = 3.93, 95% ДИ: 1.30–11.84; $p = 0.013$) были независимыми предикционными факторами развития ГЦК.

Заключение: стеатоз печени часто встречается у пациентов с инфекцией вирусом гепатита В (HBV) и является независимым фактором, повышающим риск развития HBV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 7.3 раза. Риск возникновения с HBV связанной ГЦК повышается при полиморфизме гена APOC3, роль которого требует дальнейшего изучения.

Prof. Dr. V.W.S. Wong, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, 9/F, Prince of Wales Hospital, 30–32 Ngan Shing Road Shatin, Hong Kong, E-Mail: wongv@cuhk.edu.hk

Prof. Dr. K.-F. To, Department of Anatomical and Cellular Pathology, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, E-Mail: kfto@cuhk.edu.hk

Связь специальности провайдера и комплексного ухода с лечением гепатоцеллюлярной карциномы и смертностью [Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality]

Введение и цели: мало что известно о факторах провайдера и системы здравоохранения, которые могут влиять на получение активной терапии и исходы у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Авторы исследовали факторы пациента, провайдера и системы здравоохранения, ассоциированные с получением активной терапии ГЦК и общей выживаемостью.

Методы: было проведено национальное, ретроспективное, когортное исследование всех пациентов, которым был выставлен диагноз ГЦК с 1 января 2008 г по 31 декабря 2010 г ($n = 3988$) с последующим наблюдением по 31 декабря 2014г, проходивших лечение по линии Управления по делам ветеранов (128 центров). Исходами были получение активной терапии ГЦК (трансплантация печени, резекция, локальная абляция, трансартериальная терапия или сорафениб) и общая выживаемость.

Результаты: в скорректированных анализах, получение медпомощи в аффилированных в Управлению по делам ветеранов стационарах (отношение шансов [ОШ] = 1.97; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1.60–2.41) или оценка специалистами широкого профиля (ОШ = 1.60; 95% ДИ: 1.15–2.21), но не менеджмент от мультидисциплинарной бригады (ОШ = 1.19; 95% ДИ: 0.98–1.46), ассоциировались с более высокой вероятностью получения активного лечения ГЦК. В зависимой от времени модели пропорциональных рисков Кокса, трансплантация печени (отношение рисков [ОР] = 0.22; 95% ДИ: 0.16–0.31), резекция печени (ОР = 0.38; 95% ДИ: 0.28–0.52), абляция (ОР = 0.63; 95% ДИ: 0.52–0.76), и трансартериальная терапия (ОР = 0.83; 95% ДИ: 0.74–0.92) ассоциировались со снижением смертности. Оказание помощи узкими специалистами, такими как гепатологи (ОР = 0.70; 95% ДИ: 0.63–0.78), онкологи (ОР = 0.82; 95% ДИ: 0.74–0.91) или хирурги (ОР = 0.79; 95% ДИ: 0.71–0.89) в течение 30 дней с момента постановки диагноза ГЦК, а также наблюдение со стороны мультидисциплинарной команды (ОР = 0.83; 95% ДИ: 0.77–0.90), ассоциировалось со снижением смертности.

Заключение: в ретроспективном когортном исследовании почти 4000 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), получавших медпомощь в стационарах Управления по делам ветеранов, географические, провайдерские и системные различия в получении активного лечения ГЦК ассоциировались с выживанием пациентов. Для улучшения доступности терапии ГЦК и оптимизации исходов мультидисциплинарный подход к её лечению должен быть проспективно оценен и стандартизирован.

D.E. Kaplan, M.D., Corporal Michael J. Crescenz VA Medical Center, 3900 Woodland Avenue, Philadelphia, PA 19104, USA, E-Mail: dakaplan@mail.med.upenn.edu



BMJ. 2017;357:j1892

Lebwohl B, Cao Y, Zong G, Hu FB, Green PHR, Neugut AI, Rimm EB, Sampson L, Dougherty LW, Giovannucci E, Willett WC, Sun Q, Chan AT

Длительное потребление глютена у взрослых без целиакии и риск ишемической болезни сердца: проспективное когортное исследование [Long-term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: Prospective cohort study]

Цель: изучить связь длительного потребления глютена с развитием ишемической болезни сердца (ИБС).

Дизайн: проспективное когортное исследование

Условия и участники: 64,714 женщин из «Nurses' Health Study» и 45,303 мужчин из «Health Professionals Follow-up Study» без ИБС в анамнезе, заполнивших в 1986 г состоящую из 131 вопроса «полуколичественную» анкету частоты приема пищи (АЧПП), которая впоследствии обновлялась каждые 4 года вплоть до 2010 г.

Воздействие: потребление глютена, оцениваемое по АЧПП.

Оценка основных исходов: развитие ИБС (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда).

Results: During 26 years of follow-up encompassing 2,273,931 person-years, 2431 women and 4098 men developed coronary heart disease. Compared with participants in the lowest 5th of gluten intake, who had a coronary heart disease incidence rate of 352 per 100,000 person-years, those in the highest 5th had a rate of 277 events per 100,000 person-years, leading to an unadjusted rate difference of 75 (95% confidence interval: 51–98) fewer cases of coronary heart disease per 100,000 person-years. After adjustment for known risk factors, participants in the highest 5th of estimated gluten intake had a multivariable hazard ratio [HR] for coronary heart disease of 0.95 (95% confidence interval: 0.88–1.02; ptrend = 0.29). After additional adjustment for intake of whole grains (leaving the remaining variance of gluten corresponding to refined grains), the multivariate HR was 1.00 (0.92–1.09; ptrend = 0.77). In contrast, after additional adjustment for intake of refined grains (leaving the variance of gluten intake correlating with whole grain intake), estimated gluten consumption was associated with a lower risk of coronary heart disease (multivariate HR = 0.85; 0.77–0.93; ptrend = 0.002).

Результаты: в течение 26 лет наблюдения, соответствующих 2,273,931 человеко-году, у 2431 женщины и 4098 мужчин развилась ИБС. По сравнению с участниками с самым низким потреблением глютена, у которых частота заболеваемости ИБС составляла 352 на 100000 человеко-лет, у лиц с максимальным его потреблением аналогичный показатель был 277 на 100000, что давало нескорректированную частоту различий в 75 случаев ИБС на 100000 человеко-лет (95% доверительный интервал: 51–98). После корректировки по известным факторам риска, у участников с наиболее высоким потреблением глютена определялось многомерное отношение риска [ОР] для ИБС в 0.95 (95% доверительный интервал: 0.88–1.02; ptrend = 0.29). После дополнительной корректировки для потребления цельных зерен (учитывая остаточное количество клейковины, соответствующее обработанным зернам), многомерное ОР было

1.00 (0.92–1.09; ptrend = 0.77). Наоборот, после дополнительной корректировки для потребления очищенных зерен (учитывая дисперсию потребления клейковины, коррелирующую с потреблением цельных зерен), расчетное потребление глютена ассоциировалось с более низким риском ИБС (многомерное ОР= 0.85; 0.77–0.93; ptrend = 0.002).

Заключение: длительное употребление в пищу глютена не ассоциировалось с риском ишемической болезни сердца. Однако, избегание глютена может приводить к уменьшению потребления полезных цельных зерен, что может влиять на сердечно-сосудистые риски. Не следует пропагандировать безглютеновую диету среди лиц без целиакии.

A.T. Chan, M.D., Associate Professor of Medicine, Clinical and Translational Epidemiology Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA, E-Mail: achan@mgh.harvard.edu

Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(5):694–702.e5

Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, Koletzko S, Hagopian W, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Lernmark Å, Hyöty H, Triplett EW, Agardh D; TEDDY Study Group

Факторы, увеличивающие риск аутоиммунизации в патогенезе целиакии после желудочно-кишечных инфекций в раннем возрасте [Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life]

Введение и цели: о патогенетических механизмах иммуногенности глютена у пациентов с целиакией известно мало. Авторы изучили ассоциацию во времени между инфекциями и развитием аутоиммунизации при целиакии, а также влияние аллелей HLA, статуса вакцинации от ротавирусной инфекции и грудного вскармливания.

Методы: отслеживалось состояние 6327 детей в США и Европе, являющихся носителями HLA-генотипов риска целиакии, на предмет наличия антител к тканевой трансглутаминазе (что определяет аутоиммунизацию при целиакии), с 1-4 летнего возраста до 31 марта 2015 г. Каждые три месяца с момента рождения собирались сообщения родителей о желудочно-кишечных и респираторных инфекциях. С использованием моделей пропорциональных рисков, анализировалась зависимость от времени взаимосвязь между зафиксированными инфекциями, статусом вакцинации от ротавируса, временем до первого введения в рацион глютена, грудным вскармливанием и риском аутоиммунизации при целиакии.

Результаты: авторы идентифицировали 13881 эпизод желудочно-кишечных инфекций (ЭЖКИ) и 79816 эпизодов респираторных инфекций. Во время периода наблюдения, у 732 из 6327 детей (11.6%) развилась «целиакийная» аутоиммунизация. ЭЖКИ повышали риск аутоиммунизации в течение последующих 3 месяцев на 33% (отношение риска [ОР] = 1.33; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1.11–1.59). Этот риск увеличивался в 2 раза среди детей, рожденных зимой, которым вводили в диету глютен в возрасте до 6 месяцев (ОР = 2.08; 95% ДИ: 1.46–2.98), и увеличивался в 10 раз среди детей без аллелей HLA-DQ2 и продолжительностью грудного вскармливания менее 4 месяцев (ОР = 9.76; 95% ДИ: 3.87–24.8). Риск «целиакийной» аутоиммунизации был снижен у детей, вакцинированных против ротавируса, которых вводили в диету глютен в возрасте до 6 месяцев (ОР = 0.57; 95% ДИ: 0.36–0.88).

Заключение: желудочно-кишечные инфекции повышают риск аутоиммунизации в патогенезе целиакии у детей с генетической предрасположенностью к этому аутоиммунному заболеванию. Риск зависит от генотипа HLA, потребления глютена в младенческом возрасте, грудного вскармливания и вакцинации от

ротавирусной инфекции, что указывает на комплексное взаимодействие между инфекциями, генетическими факторами и диетой в этиологии целиакии в раннем детском возрасте.

Dr. Dr. D. Agardh, Department of Clinical Sciences, Lund University, Clinical Research Center 91:10, Jan Waldenströms Gata 35, Skåne University Hospital, 205 02 Malmö, Sweden, E-Mail: daniel.agardh@med.lu.se

Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(5):682–90

Friedman Flack K, Desai J, Kolb JM, Chatterjee P, Wallentin LC, Ezekowitz M, Yusuf S, Connolly S, Reilly P, Brueckmann M, Ilgenfritz J, Aisenberg J

Скрытое злокачественное новообразование часто является причиной массивного желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, получающих варфарин или дабигатран с целью профилактики инсульта и системной эмболии при фибрилляции предсердий [Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation]

Введение и цели: у пациентов, получающих антикоагулянты, желудочно-кишечные (ЖК) кровотечения могут вызываться скрытыми злокачественными новообразованиями. Авторы изучили частоту и особенности случаев массивных ЖК-кровотечений (МЖКК), связанных со скрытыми формами рака у получающих антикоагулянты пациентов.

Методы: авторы проанализировали данные исследования «Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии» (проводилось между декабрем 2005 г и мартом 2009г в 951 клиническом центре в 44 странах мира), в котором на 18,113 пациентах с фибрилляцией предсердий сравнивалась эффективность дабигатрана и варфарина в профилактике инсульта и системной эмболии. Два гастроэнтеролога слепым методом независимо просматривали исходные документы по случаям МЖКК (n = 595), произошедшим в течение периода исследования. Они собирали данные по фактам МЖКК, вызванных ранее неидентифицированными опухолями ЖКТ, и сравнивали характеристики случаев МЖКК у пациентов, получавших дабигатран или варфарин (первичная конечная точка), а также у пациентов с кровотечением из раковой опухоли, противопоставляя их лицам с кровотечением из незлокачественных или неидентифицированных источников.

Результаты: из 546 уникальных случаев МЖКК, 44 (8.1%) были из-за раковых опухолей ЖКТ (34 из 398 случаев у потребителей дабигатрана и 10 из 148 случаев в группе варфарина; $p = 0.60$). На рак колоректальной локализации (КРР) приходилось 35 из всех 44 идентифицированных случаев злокачественных новообразований. Случаев КРР-ассоциированных МЖКК было больше в группе дабигатрана (30 из 34), чем варфарина (5 из 10) ($p = 0.02$); для ассоциированных с раком желудка МЖКК соотношение было обратное: 5 из 10 в группе варфарина и 1 из 34 в группе дабигатрана ($p = 0.001$). Не было различий в краткосрочных исходах связанных с раком МЖКК в группах дабигатрана и варфарина, но 75% всех случаев связанных с раком МЖКК требовали как минимум 1 переливание крови и госпитализацию в среднем в течение 10.1 дня. По сравнению с МЖКК из незлокачественных или неидентифицированных источников, МЖКК из раковой опухоли происходили быстрее (343.0 против 223.1 days; $p = 0.003$), и кровотечения с большей вероятностью были хроническими (> 7 дней) (27.3% против 63.6%; $p < 0.001$).

Заключение: по оценке данных исследования эффектов антикоагулянтной терапии, примерно 1 из каждых 12 массивных желудочно-кишечных кровотечений (МЖКК) было связано с недиагностированной раковой опухолью. Примерно две трети связанных с раком МЖКК представлено хроническим кровотечением; и заболеваемость, и затраты высоки.



Gastrointest Endosc. 2017;85(5):1005–13

Mok SRS, Ho HC, Shah P, Patel M, Gaughan JP, Elfant AB

Раствор Рингера лактата в комбинации с ректально назначаемым индометацином для профилактики пост-ЭРХПГ панкреатита и повторной госпитализации: проспективное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование [Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial]

Введение и цели: проспективные данные свидетельствуют об эффективности ректально назначаемого индометацина (ИНД) в профилактике пост-ЭРХПГ панкреатита (ПЭП). Недавнее пилотное исследование продемонстрировало снижение частоты ПЭП после 8-часовой инфузии раствора Рингера лактата (РЛ). Целью настоящего исследования была оценка эффективности ИНД вместе с болюсом РЛ или без такового у пациентов с высоким риском ПЭП.

Методы: в этом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании авторы разделили пациентов на группы для получения обычного физиологического раствора (ФР) + плацебо, ФР + ИНД, РЛ + плацебо или РЛ+ИНД. Скорость введения инфузионных жидкостей составляла 1 литр за 30 мин. Пациенты были отнесены в категорию высокого риска на основании установленных критериев и исключались при наличии панкреатита, противопоказаний к ИНД или признаков перегрузки объемом жидкости. Первичным исходом был ПЭП, определяемый по стандартным критериям. Вторичными исходами были тяжелый острый панкреатит, локальные нежелательные события, смерть, продолжительность госпитализации и повторная госпитализация.

Результаты: выборка состояла из 192 пациентов (48 на группу), наблюдаемых в течение 24 часов и через 30 дней после ЭРХПГ. У всех пациентов присутствовал как минимум 1 критерий высокого риска ПЭП, а у 56% было более одного критерия. ПЭП произошел у 3 пациентов (6%) группы РЛ+ИНД против 10 (21%) группы ФР+плацебо ($p = 0.04$). Частота повторной госпитализации была ниже в группе РЛ+ИНД (1 [2%]) против ФР+плацебо (6 [13%]; $p = 0.03$). Различий между другими группами обнаружено не было. Был зафиксирован 1 случай тяжелого панкреатита (ФР+ИНД) и 1 случай формирования ложной кисты (РЛ+ИНД).

Заключение: у пациентов с высоким риском пост-ЭРХПГ панкреатита (ПЭП), использование раствора Рингера лактата вместе с индометацином снижало частоты возникновения ПЭП и повторную госпитализацию по сравнению с применением комбинации физиологического раствора и плацебо.

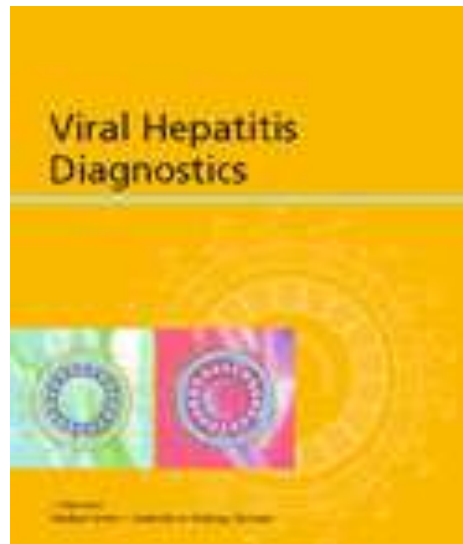
Научная литература

Viral Hepatitis

Diagnostics

Author: J. Rasenack

(33 pages)



Скачать PDF:

http://newsletter.dr.falkpharma.de/FGI_7-17/U41e_19-6-17.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

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

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

Лимфоцитарный колит

Будесонид гранулы (стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Целиакия

ZED 1227 (ингибитор транслугтаминазы)
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
«Дайал Фарма» (Фарма) ТОО, Алматы
Россель, 127060, Москва, РФ, Тульская Вил, 10000, Москва, РФ
Тел: +7 (495) 8324004
E-mail: info@dytalk.com, http://www.dytalk.com