

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Достижения гастроэнтерологии в 2012 году

В 2012 г. состоялось несколько масштабных научных форумов, на которых рассматривались актуальные вопросы гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии: Американская гастроэнтерологическая неделя, проводившаяся в Сан-Диего 19-22 мая 2012 г. и собравшая около 17 тыс. участников; юбилейная XX Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя, проходившая в Амстердаме в октябре 2012 г. и собравшая рекордное количество участников за всю историю проведения этих форумов – более 14 тыс. делегатов из разных стран мира; Конгресс Американской ассоциации по заболеваниям печени (г. Бостон, ноябрь 2012 г.), ежегодная встреча Европейского панкреатологического клуба (г. Прага, июнь 2012 г.).



С.М. Ткач

Отдельно следует упомянуть, что за два прошедших десятилетия Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя стала самым большим и престижным гастроэнтерологическим конгрессом в Европе и одним из самых значительных ежегодных мировых событий в области гастроэнтерологии. При открытии форума президент Объединенной европейской гастроэнтерологии (так теперь будет называться бывшая Объединенная европейская гастроэнтерологическая федерация) профессор Colm O'Morain из Великобритании отметил, что в настоящее время эта организация объединяет 41 национальную гастроэнтерологическую ассоциацию, официально открыла свой новый офис «Дом европейской гастроэнтерологии» в историческом центре г. Вены (Австрия) и с февраля начинает выпускать свой новый научный «Журнал Объединенной европейской гастроэнтерологии», главным редактором которого стал известный бельгийский гастроэнтеролог профессор Jan Tack.

На европейских конгрессах было принято два важных организационных решения, касающихся Украины. Так, в Праге в результате упорных дискуссий и голосования было принято решение, что заседание Европейского панкреатологического клуба в 2016 г. впервые состоится в Украине (г. Киев). Кроме того, руководством Объединенной европейской гастроэнтерологии было принято решение о проведении в Украине (г. Киев, 18-19 апреля 2013 г.) первого Европейского курса последипломной подготовки по гастроэнтерологии, который будут читать ведущие гастроэнтерологи Европы – Г. Титгат, П. Малфетайнер, Л. Лундел, Д. Ди Марио, Ш. Тюлаши и др.

На всех перечисленных форумах были не только подытожены последние фундаментальные и прикладные достижения в области гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, но и намечены основные направления развития помощи гастроэнтерологическим больным в ближайшие годы.

Дисмоторные нарушения пищевода

Эффективная ранняя диагностика дисмоторных расстройств пищевода возможна только при проведении манометрии высокого разрешения с помощью специальных катетеров с датчиками, расположенными по всей их длине (компания Sandhill, USA). На основании манометрии высокого разрешения разработан атлас диагностики дисмоторных нарушений пищевода, в котором описаны характерные дифференциально-диагностические критерии слабой перистальтики пищевода, «пищевода щелкунчика», ахалазии, диффузного пищевода, диафрагмальной

грыжи, склеродермии с поражением пищевода. В клинику внедряется новая Чикагская классификация ахалазии кардии (2011 г.), согласно которой выделяют три ее типа в зависимости от преобладания различных дисмоторных нарушений пищевода.

Лечение ахалазии является дифференцированным и зависит от преобладания тех или иных расстройств, лежащих в ее основе (гипотензия или гипертензия нижнего пищевода сфинктера – НПС, диффузный спазм пищевода, неспецифическая или неэффективная моторика пищевода). В лечении ахалазии могут применяться препараты самых различных групп – нитраты (изосорбид), антагонисты кальция (нифедипин и дильтиазем), спазмолитики, эндоскопическое введение 80-100 ЕД ботулотоксина (вводится в область НПС, а также по всей длине пищевода), однако все эти методы применяются только как вторая линия. Первой линией лечения ахалазии по-прежнему остается пневматическая дилатация и эндоскопическая или хирургическая миотомия. При резистентной идиопатической ахалазии пищевода многообещающие результаты показал такой метод лечения, как введение этаноламина олеата в область НПС, его эффективность оказалась сопоставимой с бужированием пищевода.

ГЭРБ и пищевод Барретта

Большое проспективное когортное исследование (E. Ness-Jensen et al.), включившее около 30 тыс. пациентов в рамках норвежского исследования HUNT с 1995 по 2009 год, показало, что прекращение курения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) сопровождается существенным уменьшением (не менее чем в 2 раза) рефлюксной симптоматики. Кроме того, была выявлена сильная связь избыточной массы тела с наличием ГЭРБ, а снижение массы тела также сопровождалось улучшением симптоматики.

Основной метод диагностики неэрозивной ГЭРБ в настоящее время – пищевода́ный импеданс-рН-мониторинг, большое значение в дифференциальной диагностике придается также манометрии высокого разрешения.

Результаты мультицентрового исследования DIAMOND, в котором исследовалась диагностическая информативность ИПП-теста в выявлении ГЭРБ, показали, что 2-недельное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах в диагностике ГЭРБ недостаточно эффективно. Удвоение стандартной суточной дозы ИПП позволяет повысить информативность ИПП-теста за более короткий период наблюдения (1 нед). Поэтому сейчас большое внимание уделяется препаратам ИПП,

изначально содержащим двойные дозы. Первичное назначение двойных доз препарата в течение недели позволяет более быстро и надежно ставить клинический диагноз ГЭРБ, а в случае отрицательного результата не приводит к развитию зависимости от ИПП, поскольку за такое короткое время не успевает развиться гипергастринемия и «рикошетная» гиперсекреция.

Основой лечения по-прежнему остаются ИПП, хотя сейчас начинает формироваться скептическое к ним отношение, поскольку даже при применении в двойных дозах они приводят к полному купированию изжоги в течение 2 нед только в 50% случаев, в течение месяца – только в 70% случаев. Причин отсутствия эффекта от ИПП много, особое значение в настоящее время придается неадекватному (слабокислому или щелочному) рефлюксу. Клинически он чаще всего проявляется регургитацией и хроническим кашлем, и на его долю приходится около 35-40% случаев, резистентных к ИПП. По сути, ИПП оказывают только симптоматический эффект, они лишь меняют рН и объем рефлюксата, но не воздействуют на патогенетические механизмы, лежащие в основе ГЭРБ (повышение частоты спонтанных релаксаций НПС, несостоятельность НПС). Поэтому после отмены ИПП частота рецидивов ГЭРБ очень высока.

Основой диагностики неадекватных рефлюксов является комбинированный рН-импеданс-мониторинг. При наличии неадекватных рефлюксов ИПП неэффективны, применяются такие препараты, как баклофен, арбаклофен, бетанехол (25 мг 4 раза в день), лезогабепран, тразодон, эндоскопические вмешательства, фундопликация.

Для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ, связанных с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР), в настоящее время разработан более точный и комфортный для пациента метод диагностики ЛФР путем измерения назо- и орофарингеального рН с помощью специальной системы измерения Restech's Dx-pH (Respiratory Technology Corp, San Diego, CA), позволяющей записывать колебания рН в полости рта и носоглотки каждые 1/2 сек в течение 48 ч.

Кроме того, рассматривались вопросы эффективности и безопасности длительного применения ИПП у больных ГЭРБ. По результатам литературы и проведенных исследований сделан вывод о том, что при длительном приеме ИПП у больных ГЭРБ повышается риск развития железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии, дефицита некоторых микроэлементов, таких как кальций и магний, остеопороза, кишечных инфекций,

госпитальных и негоспитальных пневмоний, могут возникать нежелательные взаимодействия с другими совместно принимаемыми лекарствами. Минимизация продолжительности лечения путем периодического пересмотра необходимости продолжения антисекреторной терапии может полностью устранить или существенно снизить риск побочных реакций, ассоциированных с длительным приемом ИПП. При необходимости выбора между фундопликацией и длительным применением ИПП также следует оценивать соотношение риск/польза и принимать во внимание риски, связанные с хирургическим вмешательством.

В 2012 г. были предложены два новых оригинальных метода лечения ГЭРБ. Первый метод – электрическая стимуляция НПС, продемонстрировавшая значительное улучшение со стороны рефлюксной симптоматики в течение года (L. Rodrigues, США). Второй метод – лапароскопическая установка магнитного кольца (система LINX) в области НПС при его несостоятельности, которая уже одобрена FDA для лечения ГЭРБ (22.03.2012). Эта система состоит из кольца с титановыми шариками, имеющими намагниченное ядро. В межпищеварительном периоде она поддерживает тонус НПС, препятствуя рефлюксу, при приеме пищи и жидкости свободно их пропускает.

В отношении пищевода Барретта отмечено, что его своевременная диагностика связана с современными эндоскопическими методиками, такими как хромокопия, эндоскопия с увеличением, узкополосная контрастная эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия, конфокальная эндомикроскопия, оптическая когерентная томография, угловая разрешающая низкоконтрастная интерферометрия, мультиспектральное сканирование, молекулярная визуализация. В качестве биомаркеров пищевода Барретта в настоящее время продолжает изучаться информативность сверхэкспрессии циклина D1, потеря гетерозиготности 9p21, гиперметилляция CDKN2, мутация p53, анеуплодия/тетраплодия. Также переоценен риск возникновения рака при пищеводе Барретта без дисплазии, он стал существенно ниже. Если в 1990-х годах риск рака при отсутствии дисплазии оценивался как 1% в год, в 2000-х годах – 0,5% в год, то в 2012 году – 0,25% в год (то есть 1 на 400 пациентов в год). При наличии дисплазии высокой степени ожидаемая частота рака оценивается как 6% в год. При дисплазии высокой степени АГА рекомендует активно использовать эрадикационную терапию дисплазии при помощи радиочастотной абляции – РЧА (система HALO), фотодинамической

терапии или эндоскопической резекции слизистой. В отдельных случаях, при наличии дополнительных факторов риска, РЧА показана также при дисплазии низкой степени. Такая терапия не показана для всей популяции больных с пищеводом Барретта при отсутствии дисплазии. Для хемопревенции рака АГА не рекомендует применение аспирина или ИПП в дозах, превышающих стандартные, или антирефлюксную хирургию.

Функциональные нарушения пищевода

Они очень часто маскируют ГЭРБ, проявляются в виде гиперсенситивного пищевода и функциональной изжоги. Диагноз ставится на основании наличия кислотозависимых симптомов, исключения наличия неэрозивной ГЭРБ и отсутствия ассоциации рефлюкса с симптоматикой (по данным рН-мониторинга). В таких случаях ИПП неэффективны, основное значение имеют препараты, модулирующие висцеральную гиперчувствительность: трициклические антидепрессанты (низкие дозы имипрамина, amitриптилина), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам показал эффективность в лечении функциональной изжоги в РКИ), венлафаксин (данные противоречивы), прегабалин и габапентин.

Функциональная диспепсия (ФД)

Традиционно ФД рассматривается как сенсомоторное расстройство желудка, включающее в себя висцеральную гиперчувствительность (например, желудочную гиперчувствительность на раздувание баллона) и дисмоторные нарушения (замедление скорости опорожнения желудка и нарушение расслабления его фундального отдела). Наряду с этим сейчас рассматриваются новые механизмы этиопатогенеза при ФД, в частности генетическая предрасположенность (подтверждена связь ФД с полиморфизмом гена $GN\beta 3$), а также патология со стороны 12-перстной кишки (дуоденальная гиперчувствительность в ответ на растяжение или поступление кислоты, дуоденальная эозинофилия, повышение числа циркулирующих Т-клеток).

Доказанной эффективностью при ФД, превышающей эффективность плацебо, обладают такие методы терапии первой линии, как эрадикация *H. pylori*, кислотосупрессивная терапия с помощью ИПП (при преобладании эпигастриального болевого синдрома) и применение прокинетики (при преобладании постпрандиального дистресс-синдрома).

Рассматривались вопросы изменения течения ФД, связанные со снижением уровня инфицированности населения инфекцией *H. pylori* и избыточным применением безрецептурных ИПП. В частности, накопившийся клинический опыт применения ИПП показал, что широкое, а подчас и необоснованное их использование может сопровождаться определенными негативными явлениями.

Некоторые критически настроенные авторы все чаще заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройства, которые сами ИПП призваны лечить, в том числе появление симптомов ФД в виде эпигастриального болевого синдрома.

Они подчеркивают, что пациенты, у которых в результате приема ИПП

исчезают предшествующие кислотозависимые симптомы, тем не менее продолжают их принимать и дальше, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП. В основе этого феномена лежит так называемая «рикошетная гиперсекреция». Она определяется как повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного рН терапия ИПП приводит к значительному повышению концентрации циркулирующего гастрина. Гастрин активирует рецепторы к холецистокинину-2, расположенные на мембране энтерохромафиноподобных клеток, приводя к высвобождению гистамина, который, в свою очередь, воздействует на H_2 -рецепторы париетальных клеток, стимулируя таким образом секрецию кислоты.

В связи с этим врачи должны прилагать усилия для ограничения широкого использования терапии ИПП, за исключением тех пациентов, у которых они сразу приводят к улучшению. Так, при применении ИПП-теста при ГЭРБ, по-видимому, следует использовать не классический 2-недельный, а более короткий 1-недельный курс, применяя сразу препараты ИПП, содержащие двойные дозы, что существенно снижает вероятность индуцирования гипергастринемии, гиперацидности и появления ассоциированных симптомов в тех случаях, если он будет отрицательным.

Кроме того, новые полученные данные подтверждают рекомендуемую стратегию «снижающегося» (step-down), а не «повышающегося» (step-up) подхода в лечении пациентов с ГЭРБ. Кроме того, при терапии ИПП большие усилия должны быть направлены на модификацию факторов образа жизни, способствующих развитию ГЭРБ, и применение более мягких препаратов, таких как антациды и альгинаты.

В качестве терапии второй линии доказана эффективность антидепрессантов (миртазапин, ТЦА) и психотерапии. На сегодняшний день эффективность СИОЗС и венлафаксина при ФД не доказана. Проведено 7 РКИ по изучению эффективности при ФД различных растительных препаратов, которые продемонстрировали многообещающие результаты.

Инфекция *Helicobacter pylori*

В 2012 г. отмечалось 30-летие выдающегося события в гастроэнтерологии XX века — открытие инфекции *Helicobacter pylori*. В настоящее время общепризнано, что *H. pylori* несомненно является основной причиной гастродуоденальных заболеваний, в частности повышает риск возникновения дуоденальных и желудочных язв соответственно в 18 раз и 3,5 раза, а также достоверно повышает риск развития рака желудка, МАЛТ-лимфом желудка и НПВП-гастропатий. Удачная эрадикация инфекции снижает риск возникновения дистального рака желудка, МАЛТ-лимфом желудка и НПВП-гастропатий, в 4-5 раз снижает вероятность

рецидивов дуоденальных язв и в 3-4 раза — рецидивы язв желудка, имеет явное преимущество при лечении неисследованной и функциональной диспепсии. В то же время «большинство людей в мире живут и умирают вместе с *H. pylori*, но не от нее». По мнению некоторых авторов, длительное персистирование инфекции в слизистой желудка даже может сопровождаться определенными преимуществами, которых нет у неинфицированных пациентов. В частности, *H. pylori* обладает протекторным действием в отношении ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, кишечных инфекций, вызывающих диарею, воспалительных заболеваний кишки, снижает риск возникновения атопических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопические дерматиты, а также пищеводная эозинофилия. Кроме того, эрадикационное лечение часто сопровождается негативными побочными эффектами, которые могут приводить к существенным неблагоприятным последствиям. Поэтому при отсутствии строго рекомендованных показаний для эрадикации тотальную диагностику *H. pylori* и ее эрадикацию проводить не следует, особенно у асимптоматических пациентов. Не все штаммы *H. pylori* одинаковы, а эрадикация, по-видимому, показана только при наличии патогенных штаммов (*VacA*, *Cag-PAI*, *babA2*).

В отношении целесообразности применения тех или иных методов диагностики инфекции *H. pylori* отмечалось, что, несмотря на великолепную диагностическую информативность таких неинвазивных тестов, как ^{13}C -мочевинный дыхательный тест и фекальный антигенный тест, они не всегда доступны и в ряде случаев имеют определенные ограничения. Поэтому существует ряд ситуаций, когда преимущества в диагностике имеет рутинное серологическое исследование. К таким ситуациям относятся желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), прием ИПП или антибиотиков перед тестированием, наличие атрофического пангастрита, необходимость идентификации специфических генов или вирулентных маркеров инфекции.

В свете рекомендаций Маастрихтского консенсуса 4-2010 пересмотрен целый ряд практических аспектов эрадикации *H. pylori*. Сделан вывод о том, что лечение *H. pylori* в разных странах должно отличаться, и это впервые очередь связано с уровнем кларитромицин-резистентности *H. pylori* в конкретной стране или регионе. В частности, если резистентность к кларитромицину в этом регионе не превышает 15%, то как и прежде в качестве первой линии лечения рекомендуется стандартная тройная кларитромицин-содержащая терапия без предварительного определения чувствительности. Удлинение стандартной терапии до 10-14 дней может сопровождаться повышением эффективности эрадикации в среднем на 5%. Если резистентность к кларитромицину в стране или каком-либо регионе превышает 15-20%, то стандартную тройную терапию назначать не следует и в качестве первой линии лечения должна назначаться классическая квадротерапия (ИПП+метронидазол+тетрацилин+висмут) в течение 10 дней. Если такая терапия недоступна, то назначают либо последовательную терапию

(первые 5 дней — ИПП+амоксациллин, вторые 5 дней — ИПП+кларитромицин+тинидазол или метронидазол), либо не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП+амоксациллин+кларитромицин+ метронидазол) в течение 10 дней.

Уточнена также тактика ведения *H. pylori*-позитивных больных после неудачи первой линии эрадикации. В качестве второй линии лечения рекомендуется либо классическая квадротерапия (ИПП+метронидазол+тетрацилин+висмут) в течение 10 дней, либо тройная терапия с левофлоксацином в течение 10 дней. После неудачи второй линии дальнейшее лечение должно проводиться только после определения чувствительности при любой возможности ее проведения.

По-прежнему рассматриваются две возможные стратегии превенции рака желудка — эрадикация *H. pylori* и эндоскопический скрининг. Отмечалось, что инфекция *H. pylori* — потенциальный канцероген, а у *H. pylori*-инфицированных индивидуумов относительный риск развития некардиального рака желудка по сравнению с неинфицированными повышен в среднем в 21 раз. В то же время инфекцию *H. pylori* достаточно легко диагностировать и лечить, а скрининг рака желудка является экономически обоснованным. Поэтому в странах или регионах с высокой распространенностью рака желудка и в популяциях высокого риска желательнее применять стратегию «screen & treat». К сожалению, в глобальном масштабе по разным причинам осуществить такую стратегию пока невозможно.

В 2012 г. также продолжали рассматривать новые возможные показания для лечения инфекции *H. pylori*. В отношении экстрагастральных расстройств сделан вывод, что имеются убедительные доказательства роли инфекции *H. pylori* в развитии необъяснимой железодефицитной анемии — до 40% всех случаев, иммунной тромбоцитопении — до 50% всех случаев и дефицита витамина B_{12} , в связи с чем при этих состояниях она должна быть эрадицирована.

Отмечено, однако, что на сегодняшний день нет убедительных доказательств причинной ассоциации инфекции *H. pylori* с другими экстрагастральными расстройствами, включая кардиоваскулярную и неврологическую (цереброваскулярная болезнь, мигрень, болезнь Паркинсона) патологию, и поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области с изучением *CagA*+позитивности.

Желудочно-кишечные кровотечения

По-прежнему важной составляющей лечения острых верхних ЖКК является применение ИПП. В исследовании из Гонконга (J. Sung et al.) было показано, что пероральное применение четвертных доз эзомепразола в сутки в течение первых трех суток по эффективности предупреждение рецидивов ЖКК не уступало его внутривенному введению. Получены также данные об эффективности неселективного β - и селективного α -адреноблокатора карведилола в качестве препарата, снижающего вероятность возникновения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода при портальной гипертензии и циррозах печени.

Продолжение на стр. 22.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Достижения гастроэнтерологии в 2012 году

Продолжение. Начало на стр. 20.

Синдром раздраженной кишки (СРК)

Важнейшим моментом в успешном лечении больных с СРК остаются доверительные отношения врача с пациентом, а большинство рефрактерных случаев обусловлены их игнорированием или недостаточным вниманием к ним.

В настоящее время парадигма постановки диагноза СРК изменилась, и рассматривать первичный диагноз СРК следует не как диагноз исключения, а как диагноз, основанный на симптомах.

Это в большинстве случаев позволяет избежать назначения множества ненужных исследований, вовремя и эффективно лечить большинство больных. Для оптимизации фармакологического лечения трудных случаев СРК следует вовремя, при неудаче первой линии лечения, в зависимости от субтипа СРК назначать современные фармакологические агенты, такие как алосетрон и рифаксимин при СРК с диареей, любипростон при СРК с запором, отилония бромид и антидепрессанты при преобладании болевого синдрома. Одним из наиболее эффективных методов лечения трудных больных с СРК остается психотерапия, в частности гипнотерапия, способная обеспечивать длительный контроль за симптоматикой, однако возможности ее широкого применения пока ограничены.

По-прежнему большое значение в манифестации симптомов СРК, особенно метеоризма, уделялось нарушениям кишечной микрофлоры. Общая популяция бактерий в кишке насчитывает около 100 триллионов микроорганизмов, входящих в 500-1000 различных видов, составляющих около 60% всей фекальной биомассы. Кишечная микрофлора оказывает важное влияние на структуру, физиологию, биохимию, иммунологию, кровоснабжение, генную экспрессию, нейромоторную функцию кишки. Дисбиотические нарушения играют важную роль при таких заболеваниях, как псевдомембранозный колит СРК, болезнь Крона, язвенный колит, синдром избыточного бактериального роста, дивертикулярная болезнь.

В настоящее время очень большое значение в этиопатогенезе СРК придается различным дисбиотическим нарушениям, таким как нарушения количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки, которые у больных СРК достоверно отличаются от общей популяции. В 7 РКИ установлено, что перенесенные инфекционные гастроэнтериты повышают риск развития СРК в 7,3 раза, а вирусные гастроэнтериты — в 11 раз.

Среди уже применяемых лекарств, влияющих на кишечную микрофлору, наилучший доказанный эффект демонстрирует рифаксимин. Среди пробиотиков эффективность в РКИ продемонстрирована только для *B. infantis* 35 624. Применение при СРК диеты FODMAPs также позволяет достоверно снизить частоту таких симптомов, как вздутие, флатуленция и абдоминальная боль.

Влияние пищи на функции ЖКТ

Большое внимание в прошлом году уделялось вопросам влияния пищи на

функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неблагоприятные реакции на продукты (НРП) отмечаются часто и определяются по крайней мере у 20% населения промышленно развитых стран (N. Talley, Австралия). Их можно разделить на две категории: реакция иммунной системы и неиммунные реакции (пищевая непереносимость). Большинство НРП являются неиммунными реакциями. В частности, непереносимость лактозы — наиболее распространенная НРП по всему миру. Другие причины неиммунных реакций включают такие НРП, как пищевая токсичность, анафилактические или псевдоаллергические реакции на продукты питания или пищевые добавки, фармакологические реакции на пищу или пищевые добавки, физиологическая пищевая непереносимость, психологические реакции на пищу. Иммунные реакции, вызывающие диспепсические жалобы, включают иммуноглобулин IgE-опосредованную пищевую аллергию, а также аллергические желудочно-кишечные эозинофильные синдромы. Также к этой категории относят пищевые белок-индуцированные энтероколитические синдромы и целиакию.

Пищевая аллергия в развитых странах наблюдается приблизительно у 4-8% детей и примерно у 1-4% взрослого населения, однако имеет тенденцию к увеличению распространенности. Продукты, наиболее причастные к возникновению пищевой аллергии — коровье молоко, яйца, арахис, морепродукты и моллюски. Аллергические реакции на пищевые продукты часто встречаются в раннем детстве и, как правило, исчезают спонтанно в возрасте от 4 до 6 лет. Около 50% пациентов, страдающих от пищевой аллергии, имеют гастроинтестинальные проявления, а примерно у одной трети больных они являются основными. Эозинофильные гастроинтестинальные расстройства характеризуются эозинофильной инфильтрацией ткани ЖКТ при отсутствии других причин эозинофилии, таких как злокачественные опухоли, паразиты, сосудистые заболевания кишечника или гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Эозинофильный эзофагит может поражать любую возрастную группу, но наиболее часто встречается у молодых мужчин. У детей старшего возраста и взрослых пациентов часто проявляется симптомами изжоги и дисфагии, в то время как у детей младшего возраста — чаще регургитацией, рвотой и болями в животе. Диагноз ставится по результатам ЭГДС с биопсией. В дополнение к исключению виновных антигенов лечение включает местное применение ингаляционных стероидов, используемых для лечения астмы, пероральных стероидов, кромолинов и монтелукаста. По данным исследователей из Нидерландов (V. van Rhijn), у больных с эозинофильным эзофагитом применение ИПП в двойных дозах оказалось эффективным в купировании дисфагии, а также улучшало эндоскопическую картину. Подобно пациентам с эозинофильным гастроэнтеритом пациентам с эозинофильным эзофагитом следует обращаться к аллергологу, чтобы

оценить пищевую аллергию с последующим устранением провоцирующих продуктов из рациона.

Значительно чаще, чем пищевая аллергия, встречается пищевая непереносимость, которая обычно проявляется симптомами функциональной диспепсии или СРК (F. Zerbib, Франция; M. Simren, Швеция). Установлено, что характер питания, особенно прием углеводов, имеет большое влияние на состав кишечной микрофлоры (в 6 раз более сильное, чем генетика). Анаэробное ферментирование углеводов может способствовать тому, что некоторые бактерии начинают продуцировать токсические метаболиты. В экспериментальных исследованиях показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (бутират) способны влиять на энтерические нейроны и модулировать кишечную моторику, в частности усиливать кишечный транзит и холинергически-опосредованные сокращения гладкой мускулатуры кишечника. В связи с этим предполагается, что, возможно, бутират, ингибиторы диацилазы или коррекция диеты будут применяться для лечения дисмоторных нарушений при СРК.

Целиакия

В настоящее время несколько изменились взгляды на спектр клинических проявлений непереносимости глютена. В частности, сейчас отдельно выделяют непереносимость глютена без целиакии (наиболее широкое понятие всего спектра непереносимости глютена, может встречаться у 6% населения), классическую целиакию (тонкокишечная энтеропатия с характерными серологическими характеристиками — наличием анти-ТТГ IgA, в среднем встречается у 1% популяции) и аллергию на пшеницу (аллергическая реакция немедленного типа с участием IgE, встречается менее чем у 1% населения).

Непереносимость глютена без целиакии клинически схожа с целиакией, но протекает без энтеропатии и соответствующих серологических изменений. Для нее характерны такие внекишечные проявления, как мигрень, депрессия, астения, артралгия, слабые неврологические проявления, а также подъем антиглиадиновых IgA и IgG (у 50% больных). Выделение этой клинической формы привело к тому, что количество людей, которые перешли на безглютеновую диету, резко увеличилось. Так, в Австралии с населением в 20 млн жителей на безглютеновой диете находится около 1 млн человек. Вследствие этого рынок безглютеновых продуктов стремительно увеличивается — на 15-20% в год, а в США он уже достиг 2 млрд 600 млн долл. в год.

Кроме того, в отдельных докладах (M. Gabrielli, Италия; N. Shanker, Индия) была показана высокая частота наличия целиакии у больных с псориазом, а также у пациентов с различной патологией зубов и ротовой полости — кариесом, дефектами зубной эмали, афтозными язвами и плоским лишаем в полости рта.

Упорная рецидивирующая диарея

В этиологии упорно рецидивирующей диареи неясного генеза большое значение уделяется инфекции *C. difficile* и микроскопическим колитам. В этиологии последних основное значение имеет прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ИПП, СИОЗС, тиклопидина, акарбозы, карбамазепина, лизиноприла,

симвастина), патологическая секреция и абсорбция жидкости и солей, мальабсорбция желчных кислот, патологический синтез/деградация коллагена, инфекции, аутоиммунные реакции, реакции на антигены кишечного содержания. В качестве первой линии лечения, в зависимости от тяжести течения, применяются антидиарейные препараты, висмута субсалицилат или будесонид. При недостаточном эффекте назначают аminosалицилаты, холестирамин или преднизолон, при их неэффективности — азатиоприн, анти-TNF α -агенты или хирургическое лечение.

Новым методом лечения упорной рецидивирующей диареи является трансплантация фекальной микрофлоры от здоровых доноров (обычно родственников) при колоноскопии, постановке высокой клизмы или через назогастральный зонд. На сегодня в литературе описано всего 275 таких случаев, эффективность лечения (излечение) составила 89%, это выше, чем любой другой метод лечения.

Vaken и соавт. предложен детализированный протокол для пациента и подготовки препарата. Следует детально оценить анамнез донора, выполнить его полноценный физикальный осмотр с особым вниманием к состоянию ЖКТ и возможности его инфицирования. Обычно материал собирают в день трансплантации, в идеале — в пределах 6 ч. При работе со всеми образцами следует соблюдать общие меры предосторожности. Для гомогенизации образца должен быть использован блендер, а также лишенные консервантов физиологический раствор натрия хлорида или 4% молоко для создания вязко-жидкостной суспензии. Консистенция должна быть приемлемой для прохождения через назогастральный зонд или канал колоноскопа. Образец следует использовать немедленно в объеме 25-50 мл при введении через назогастральный зонд или 250-500 мл — с помощью колоноскопа или задерживающей клизмы.

Диагностика и лечение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)

Подсчитано, что в Европе около 1% всей популяции имеют риск заболеть ВЗК в течение жизни. Эту патологию следует рассматривать как комплексные иммунные заболевания, при которых часто поражается не только пищевой канал, но и другие органы — кожа, суставы, глаза, ЦНС. Фенотипические проявления болезни напрямую зависят от генетических мутаций, которые также определяют индивидуальный ответ больных на различные виды лечения, особенно применение биологических агентов.

В 2012 г. были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы GEMINI II, показавшего высокую эффективность нового биологического агента ведолизумаба как в индукции, так и в поддерживающей терапии болезни Крона.

Также отмечалось, что к лечению болезни Крона гемопоэтическими стволовыми клетками следует относиться крайне осторожно, поскольку она зависит от NOD₂-статуса. Цитозольный белок, продукт гена NOD₂, является внутриклеточным рецептором, связывающим бактериальный мурамил-дипептид. Мутации этого гена приводят к болезни Крона и связаны с тяжелыми побочными эффектами лечения стволовыми клетками.

Скрининговые стратегии и раннее лечение при некоторых видах рака

В настоящее время установлена существенная связь частоты некоторых видов рака (колоректальный рак, рак печени, рак желудка) с этнической принадлежностью человека.

Наиболее важный фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы — цирроз печени. Другими факторами являются выраженный фиброз у пациентов с гепатитом С, афроамериканская этническая принадлежность и генотип вируса гепатита С. У афроамериканцев с HCV генотипом 1 вероятность развития рака печени повышается в 5,9 раза по сравнению генотипами 2 и 3. Еще одним фактором риска являются генетические вариации IL28B. СС-тип IL28B ассоциируется с меньшим риском развития рака печени, чем ТТ-генотип IL28B. Последние рекомендации предусматривают проведение скрининга на гепатоцеллюлярный рак у всех пациентов с циррозом, носителей вируса гепатита С без цирроза, но с выраженным фиброзом печени.

Колоректальный рак (КРР) является вторым по частоте видом рака в Европе. В течение года этот диагноз устанавливается у 376 400 пациентов, при этом более 200 тыс. пациентов в год умирают. Частота КРР также четко зависит от этнической принадлежности, у афроамериканцев она выше. Поэтому скрининг на КРР у афроамериканцев рекомендуется проводить после 45 лет, в то время как у всех остальных жителей — после 50 лет.

В качестве превенции и диагностики КРР рассматриваются такие стратегии, как проведение тотальной колоноскопии (наиболее информативная), сигмоидоскопии, виртуальной колоноскопии, капсульной колоноскопии (новая капсула PillCam2 имеет более широкий угол обзора и большую разрешающую способность). Такие лабораторные тесты, как фекальный иммунохимический тест, определение ДНК в кале, молекулярный анализ Septin 9, пригодны в основном только для предположительной диагностики КРР.

В лечении больных с КРР все чаще применяются различные биологические агенты. В нескольких докладах отмечалось, что биологическая терапия, в частности применение бевасизумаба, эффективно только у части пациентов с мутацией гена K-RAS.

По мнению многих авторов, наряду с совершенствованием скрининга некоторых видов рака (рак желудка, КРР и др.), а также визуальной (специальные виды эндоскопии, эндомикроскопия, эндосонография, спиральная КТ, МРТ) и морфологической диагностики предраковых изменений и раннего рака большое значение в ближайшие 10-15 лет получит определение генетической предрасположенности к тому или иному виду опухолей ЖКТ. Основной стратегией станет выявление рака на ранней неинвазивной стадии, когда лечение можно провести щадящим методом, например путем эндоскопической резекции/диссекции или радиочастотной абляции.

Будут совершенствоваться и развиваться уже существующие и новые стратегии хемотерапии рака, в частности профилактическая эрадикация инфекции H. pylori, длительный профилактический прием ИПП, аспирина или селективных НПВП, других препаратов.

Вирусные гепатиты В и С

В мире вирусом гепатита В инфицировано около 350 млн человек, включая около 1 млн в США. Хотя по сравнению с гепатитом С лечение гепатита В намного проще, безопаснее и обычно требует применения только таблетированных препаратов 1-2 раза в день, оно менее эффективно, редко приводит к полному излечению и обычно проводится длительно (годы, иногда — в течение оставшейся жизни). Основная цель лечения — максимально возможное снижение вирусной нагрузки (желательно до уровня, неопределяемого современными методиками) для предупреждения развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В отличие от гепатита С, больные с декомпенсированным циррозом вследствие гепатита В могут получать лечение антивирусными препаратами, и при этом может отмечаться переход цирроза в компенсированную стадию. Для лечения гепатита В одобрены такие препараты, как ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир. К сожалению, длительное лечение обычно приводит к развитию резистентности, поэтому крайне важным моментом является определение того, когда следует начинать лечение гепатита В. Это зависит от таких факторов, как уровень вирусной репликации, уровень АлАт, выраженности фиброза и декомпенсации цирроза. Например, пациенты с хроническим гепатитом В и наличием цирроза или распространенного фиброза, сочетающегося с репликацией вируса, — наиболее реальные кандидаты для проведения антивирусной терапии.

При лечении вирусного гепатита С стандартом лечения в течение последних 10 лет была двойная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, эффективность которой зависела от генотипа вируса, этнической принадлежности, факторов хозяина, таких как полиморфизм IL28B. Установлено, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) у лиц негритянской популяции достоверно ниже, чем у лиц европеоидной популяции. Генотип СС IL28B ассоциируется с 2-3-кратным повышением уровня УВО, чем генотип СТ IL28B или ТТ IL28B. В среднем двойная терапия в течение 48 нед приводила к УВО у 45% больных с генотипом 1 HCV, в течение 24 нед — у 75% больных с генотипом 2 и 3.

Дальнейшее понимание молекулярной вирусологии HCV привело к созданию антивирусных препаратов прямого действия (АВППД), основными мишенями которых стали специфические энзимы репликации вируса — ингибиторы протеазы NS3, комплексные ингибиторы репликации NS5A и ингибиторы полимеразы NS5B. В 2011 г. два ингибитора протеазы NS3 первого поколения — теллапревир (Инсивек, Vertex) и боцепревир (Виктрелис, MSD) — были одобрены FDA для лечения больных с генотипом 1 HCV в составе тройной терапии с пегинтерфероном и рибавирином. Проведенные рандомизированные клинические испытания (ADVANCE, SPRINT-2) показали, что частота УВО при применении теллапревира и боцепревира у лиц с генотипом 1 HCV повысилась до 70-80%.

Выход на рынок антивирусных препаратов прямого действия стал наиболее важным достижением в лечении вирусного гепатита С и одним из наиболее важных событий в гепатологии

в прошлом году. В настоящее время заканчиваются клинические испытания новых генераций АВППД (около 30 наименований), многие из которых обладают пангенотипической активностью, позволяют повысить уровень УВО до 90% и выше даже без применения пегинтерферона, принимаются 1 раз в день и имеют значительно меньшее число побочных эффектов. В течение 2-3 лет ожидается утверждение и выход на рынок таких новых препаратов, как даклатавир (ингибитор репликации NS5A) и азунапревир (ингибитор протеазы NS3). Это приведет к новой парадигме лечения вирусных гепатитов С — комбинированному применению АВППД без использования интерферонов.

Алкогольная болезнь печени (АБП)

АБП является ведущей причиной циррозов в США и вторым по частоте показанием для трансплантации печени в США и Европе. Наиболее тяжелой формой АБП остается алкогольный гепатит, который может быть острым и хроническим, а также присоединяться на фоне уже имеющегося цирроза. Но даже при наличии тяжелого алкогольного гепатита абстиненция, являющаяся наиболее важным моментом в лечении АБП, может приводить к обратному развитию декомпенсации функций печени, а при отсутствии цирроза — даже к гистологической нормализации. Основные препараты для лечения острых алкогольных гепатитов — кортикостероиды, пентоксифиллин, S-адметионин. Пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение, включают в лист ожидания для трансплантации печени, хотя в США она противопоказана пациентам с алкогольным гепатитом до тех пор, пока не будет задокументирована 6-месячная абстиненция от алкоголя. В настоящее время для лечения тяжелых острых алкогольных гепатитов также начал с успехом применяться N-ацетилцистеин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Большое значение в патогенезе ожирения и развития НАЖБП сейчас уделяется дисбиозу, то есть нарушенному балансу колоний микроорганизмов в ЖКТ. У большинства людей в кишечнике содержится от 500 до 100 различных видов микроорганизмов (бактерий и вирусов). Человеческая микробиота определяется как сообщество микроорганизмов, генетических и функциональных элементов, взаимодействующих с факторами окружающей среды в кишечнике. Микробиота, ожирение и НАЖБП тесно взаимосвязаны, на них влияет характер диеты, возраст, генетика, прием антибиотиков, кишечная проницаемость, инфламмосы, факторы окружающей среды и компоненты иммунной системы, особенно колоколоподобные рецепторы (TLR). Микробиота вносит свой вклад в патогенез ожирения и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) путем реализации нескольких механизмов, таких как нарушение метаболизма желчных кислот и холина, инсулинорезистентность, кишечное воспаление и воздействие гепатотоксических элементов. Экспериментальные исследования показали повышение частоты НАСГ у мышей с дефицитом инфламмосом, которых кормили пищей с дефицитом метионина и холина. Инфламмосы представляют

собой цитоплазматические мультипротеиновые комплексы, активирующие каспазу-1 и каспазу-5, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов. Дефицит метионина усиливал продукцию TNF-α в печени и приводил к развитию НАСГ. Тяжесть метиониндефицитного НАСГ оказалась более выраженной при наличии колоколоподобных рецепторов и опосредовалась кишечным воспалением, индуцированным хемокином CCL5. При отсутствии компонентов инфламмосом в кишечном эпителии страдает нормальная регуляция интестинальной микробиоты, увеличиваются популяции определенных микроорганизмов (в частности превотелл), а развивающийся дисбиоз способствует развитию воспаления кишечного эпителия, усилению транслокации лигандов TLR4 и TLR9 в порталный кровоток, что сопровождается усилением продукции TNF-α и последующим развитием ожирения и НАСГ.

При простой неалкогольной жировой инфильтрации печени медикаментозного лечения не требуется, проводится только модификация стиля жизни, в первую очередь — снижение избыточного веса. При развитии НАСГ основным методом лечения является снижение веса (в среднем на 10% от исходного): в идеале 500-1000 г в неделю.

По последним данным, метформин в лечении НАСГ не эффективен. Тиазолидинионы (пиоглитазон) улучшают гистологическую картину у 34% больных НАСГ, однако приводят к увеличению массы тела и дают побочные кардиоваскулярные эффекты. Антихолестеринные препараты (гемфиброзил) улучшают биохимию, но не влияют на гистологию, поэтому в лечении НАСГ сейчас также не используется. Среди гепатопротекторов в качестве терапии первой линии у больных НАСГ без цирроза и диабета показан витамин Е. Обычные дозы урсодезоксихолевой кислоты при НАСГ неэффективны, сейчас изучается эффективность повышенных (в 2 раза) доз. Таурин продемонстрировал эффективность у детей. Бетаин (предшественник S-адметионина) в предварительных исследованиях показал улучшение биохимии и гистологии при его применении дважды в день в течение 12 мес. Обнадеживающие результаты по предварительным данным показали ингибиторы АПФ (лозартан). В двух РКИ показано положительное влияние пентоксифиллина на биохимию, гистологию и фиброз печени, однако для того, чтобы он рутинно рекомендовался, требуются дополнительные исследования.

Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности (ВНПЖ), хронического панкреатита (ХП) и рака поджелудочной железы (ПЖ)

В настоящее время несколько изменились практические подходы к диагностике и лечению ВНПЖ. Первичные или вторичные нарушения экзокринной функции ПЖ приводят к мальдигестии и мальнутриции, которая во всех случаях требует лечения.

В качестве причин развития ВНПЖ в последнее время отмечено резкое возрастание роли острого панкреатита и рака ПЖ. Частота ВНПЖ через 4 и 12 нед после перенесенного тяжелого острого панкреатита превышает 80%, при легких острых панкреатитах она составляет

Продолжение на стр. 24.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Достижения гастроэнтерологии в 2012 году

Продолжение. Начало на стр. 20.

соответственно 20 и 10%. При раке головки ПЖ частота ВВПЖ — 76%, при раке тела ПЖ — 33%.

Для диагностики ВВПЖ применяются как прямые тесты (секретинный тест, который проводится только в специализированных центрах, в основном при проведении клинических исследований), так и непрямые тесты (сывороточный трипсин, фекальный трипсиноген и фекальная эластаза 1), которые, к сожалению, имеют недостаточную чувствительность/специфичность.

Предложен новый визуализирующий метод диагностики ВВПЖ и ХП — магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) со стимуляцией секретинном, при этом оценивается выделение секрета ПЖ в двенадцатиперстную кишку через 15-60 мин после инъекции секретина. В широкой практике применение этого теста также ограничено. В тех случаях, когда нет возможности объективно оценить наличие и степень тяжести ВВПЖ при помощи прямых и непрямых методов (секретинный эндоскопический тест, ¹³C-триглицеридный тест, фекальная экскреция жира, фекальная эластаза 1), рекомендуется тест с высокими дозами панкреатина в микросферах (40 тыс. ЕД липазы на прием) ex juvatibus. Такой же тест рекомендован и при проведении дифференциальной диагностики диарейного синдрома, в структуре которого 76% случаев приходится на СРК, 7% — на целиакию, 6% — на ВВПЖ, 3% — на дивертикулярную болезнь, по 2% — на лактазную недостаточность и дефицит IgA.

Диагностика ХП по-прежнему остается затруднительной и проблематичной, особенно на ранних стадиях. Кроме непосредственного диагноза ХП, во всех случаях следует устанавливать его этиологию, поскольку это влияет на выбор лечения, его исходы и прогноз. Во всех случаях для подтверждения ХП также желательна определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. ЭРХПГ для диагностики ХП уже категорически не используется, она применяется только для проведения терапевтических вмешательств, таких как папиллосфинктеротомия и/или стентирование протока ПЖ (стенды устанавливаются временно, на несколько месяцев, точное время пока не определено). Наиболее информативными методами ранней диагностики ХП и рака ПЖ являются эндосонография с контрастным усилением и МРТ/МРХПГ. Наряду с высокой информативностью в диагностике ХП эндосонография может успешно применяться и для лечения болевого синдрома, а именно для проведения блокады солнечного сплетения или нейрוליза под контролем ЭУЗИ.

В настоящее время уточняется диагностическая информативность нового метода определения панкреатического фиброза — ультразвуковой эластографии. На основе уже имеющегося опыта сделаны выводы, что по результатам этого исследования можно судить о степени фиброза ПЖ, с высокой вероятностью прогнозировать наличие ВВПЖ и необходимость назначения заместительной ферментной терапии.

В минувшем году продолжали изучать роль адипокинов и их корреляцию с функцией ПЖ у больных с раком ПЖ. Установлено, что адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.) — биоактивные пептиды, которые модулируют метаболизм инсулина и катаболизм жира через внутренние механизмы, известные как адипоинсулярная ось. Адипонектин имеет противовоспалительные свойства, в отличие от лептина и резистина, которые являются провоспалительными агентами. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают снижение регуляции провоспалительных цитокинов и повышение регуляции противовоспалительных цитокинов, в частности, снижение секреции интерлейкина-6 (IL-6) и тумор-некротического фактора (TNF-α) моноцитами. Интерлейкин-6 (IL-6) является молекулой острой фазы, которая обладает активностью при защите организма и метаболизме глюкозы и липидов, а у пациентов с ожирением вырабатывается в повышенных количествах. Повышенный уровень TNF-α включается по принципу обратной связи по мере ингибции адипонектина. Наоборот, провоспалительная активность лептина проявляется его способностью высвобождать IL-6 и TNF-α из макрофагов. Эти обратные взаимоотношения могут объяснять, почему уровень адипонектина снижается, а уровень лептина, IL-6 и TNF-α при панкреатическом раке повышается.

Лечение болевого синдрома при ХП зависит от преобладающего механизма боли. Чаще всего применяются анальгетики и НПВП, около 70% больных ХП в США получают легкие опиоиды, такие как трамадол, около 10% — наркотические средства (морфин, настойка опия, пластырь с фентанилом). Применяются также ТЦА и СИОЗС, габапентин и прегабалин, антиоксиданты, ферментные препараты (в США — некишечнорастворимые), эндоскопические методы лечения, блокада солнечного сплетения под контролем ЭУЗИ, транскраниальная стимуляция магнитным полем (в Великобритании).

Ожирение, воспаление и рак

Ожирение в настоящее время можно рассматривать как разновидность гастроинтестинальной патологии, поскольку в основе его патогенетических механизмов лежат нарушения, связанные с дисбалансом гастроинтестинальных гормонов и медиаторов, которые тесно связаны с нарушением функции ЦНС, а также дисбиотические изменения кишечника. Кроме того, ожирение само по себе является причиной или существенным фактором риска многих гастроинтестинальных болезней — ГЭРБ, НАЖБП — или поджелудочной железы (НАЖБПЖ), рака пищевода, печени, ПЖ и кишечника. Поэтому профилактика и лечение ожирения обязательно должны входить в сферу деятельности врача-гастроэнтеролога. Подавляющее большинство больных с повышенным индексом массы тела и ожирением (около 96%) могут контролировать свой вес путем модификации диеты и образа жизни. Только небольшое число больных нуждается в специальных видах

лечения — около 2,5% требуют применения медикаментов (орлистат — для длительного применения, другие средства — для короткого применения), около 1% больных нуждается в бариатрической хирургии (если в США в 1994 г. проводилось 15 тыс. бариатрических операций, то сейчас в 600-700 центрах ежегодно проводится 220 тыс. операций, хотя ежегодная потребность — 750 тыс.). Среди бариатрических операций наиболее эффективно желудочное шунтирование, которое может привести к потере до 50% избыточного веса. Однако, поскольку эта операция дает больший уровень послеоперационной смертности (0,1-0,2%) и осложнений (4%), сейчас намного чаще выполняется лапароскопическое бандажирование желудка.

Очень много внимания в 2012 г. уделялось взаимосвязи ожирения, воспаления и различных видов рака. В частности, отмечалось, что ожирение является главной причиной развития НАЖБП, которая на сегодняшний день во всем мире рассматривается как ведущая причина циррозов, которые, в свою очередь, резко повышают вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Существует много механизмов, связывающих ожирение, НАЖБП и ГЦК: в частности, ожирение приводит к дисрегуляции продукции различных цитокинов и факторов роста, которые напрямую стимулируют потенциальные раковые стволовые/прогениторные клетки и регулируют их взаимоотношения с окружающими стромальными клетками. Установлено, что многие эти факторы способны модулировать метаболизм: например, взаимоотношения между лептином (Ob), ключевым анорексигенным гормоном, который продуцируется адипоцитами, и длинной формой рецепторов к нему (ObRb) на печеночных звездчатых клетках (ПЗК), стимулирует последние для их трансформации в миофибробласты. Миофибробластические ПЗК — главные продуценты фиброзного матрикса, также они обладают стволовыми/прогениторными функциями. Таким образом, ПЗК обычно вовлечены в патогенез и НАЖБП-зависимых циррозов, и ГЦК. Продемонстрировано, что Ob/ObRb взаимные триггерные сигналы активируют нисходящие компоненты Hedgehog-сигнальных путей, а их блокада может предотвращать Ob/ObRb-иницируемую дифференциацию ПЗК в миофибробласты. Недавно было установлено, что Hedgehog-зависимый сигнальный каскад является универсальным ингибитором адипогенеза. Он не только подавляет липогенез в ПЗК, но также индуцирует анаэробный гликолиз (эффект Варбурга), процесс, который подпитывает рост раковых клеток. Эти данные позволили установить новые терапевтические мишени при заболеваниях печени, ГЦК и других видах рака, связанных с ожирением.

Эпигенетика и генетическое тестирование в гастроэнтерологии

В настоящее время становится все более понятным, что эпигенетическое регулирование туморогенеза — важнейший механизм, с помощью которого можно влиять на предотвращение и/или лечение гастроинтестинального рака, в первую очередь — КРР и рака печени.

Сама эпигенетика берет свое начало с 40-х годов прошлого века, когда стало ясно, что на эффекты генов могут влиять факторы окружающей среды. Несколько

позже было установлено, что эти факторы влияют на экспрессию генов и приводят к метилированию ДНК, а также к метилированию, ацетилованию и фосфорилированию гистонов, которые физически поддерживают ДНК в ядрах клеток. Гипер- или гипометилирование специфических генов выступает как ключевой момент в развитии множественных видов рака. За последние 20 лет усилилось понимание того, что эпигенетический контроль экспрессии генов очень распространен при многих болезнях, особенно при раке. Усиление метилирования ДНК промотерной области генов эффективно выключает функционирование генов-супрессоров, подавляющих развитие опухолей. Поэтому диагностика патологического метилирования генов сейчас рассматривается как биомаркер различных видов рака. Сейчас в Европе утверждены, как минимум, 2 лабораторных биомаркера КРР, основанных на выявлении метилирования ДНК в крови (один из них — Septin 9). В США сначала FDA одобрила применение такого же биомаркера для КРР, но затем отозвала его с рынка, поскольку его определение оказалось менее полезным, чем проведение колоноскопии. Сейчас также интенсивно изучается терапевтическая эффективность некоторых препаратов, способных блокировать метилирование генов или патологический статус гистонов и оказывать профилактический и лечебный эффект при различных видах рака, таких как азицитидин.

Следует отметить, что, несмотря на то, что все больше американцев хотят пройти генетическое тестирование, им охвачено только около 6% населения. С 2008 по 2010 год объем молекулярного и генетического тестирования ежегодно увеличился на 14%. В США на генетическое тестирование в 2010 г. потрачено 5 млрд долл. (из них — только 8% на лабораторное оборудование), к 2021 г. ожидаются затраты в размере 15-20 млрд долл. В настоящее время в мире применяется около 1300-1500 тестов для диагностики около 2500 состояний, каждый месяц вводятся несколько новых тестов. Система United Healthcare в 2010 г. потратила 500 млн долл. на тестирование своих членов (40% — на тестирование инфекционных заболеваний, 16% — на рак, остальные — на диагностику наследственной патологии). Около 63% американских врачей считают, что генетическое тестирование помогает им при диагностике неясной патологии, около 75% врачей отметили, что это помогает им в клинической практике, хотя реально тестируются только 4% пациентов (в течение 5 лет планируется увеличение до 15%).

Персонализированная гастроэнтерология

На основе выдающихся достижений генетики прогнозируется, что в ближайшие 20 лет будет бурно развиваться персонализированная гастроэнтерология, то есть индивидуальный подход к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения в зависимости от особенностей генотипа больного. Это уже сейчас находит место при лечении вирусных гепатитов (лечение в зависимости от генотипа вируса и полиморфизма IL-28B), кислотозависимых заболеваний (назначение ИПП в зависимости от полиморфизма CYP2C19), при назначении иммуносупрессорной и биологической терапией у больных с воспалительными заболеваниями кишки и КРР.