

Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии и гепатологии

По материалам XIII Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины

14-15 апреля при поддержке Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика уже в тринадцатый раз прошла Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов Украины. В докладах, прозвучавших на данном медицинском форуме, традиционно поднимались наиболее актуальные на сегодняшний день вопросы диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Остановимся более детально на некоторых из них.



Доклад члена-корреспондента Национальной академии медицинских наук Украины, заведующей кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора **Наталии Вячеславовны Харченко**

основывался на результатах новых исследований в гепатологии, которые были представлены на международном конгрессе International Liver Congress 2011, состоявшемся 30 марта – 3 апреля в г. Берлине (Германия). Мероприятие проходило под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL).

Наиболее острыми проблемами современной гепатологии являются такие заболевания гепатобилиарной системы, как вирусный гепатит, холестатические заболевания печени, гепатоцеллюлярная карцинома и цирроз печени. На борьбу с ними направлены усилия ведущих мировых научных медицинских центров, что приносит определенные плоды. Так, например, предварительные результаты, полученные в I фазе испытаний вакцины HCV, показывают ее высокую иммуногенность и профиль безопасности. Вакцина использовалась у небольшого количества пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 1 генотипа. Внутримышечная вакцинация проводилась на 2-й или 14-й неделе 48-недельного курса лечения пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином. У 50% вакцинированных пациентов был продемонстрирован высокий иммунный ответ. Локальные и системные побочные эффекты иммунизации были легкими и не приводили к развитию иммунопатологии печени. Таким образом, вакцинация как дополнительный метод лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом в настоящее время представляется перспективным направлением исследований.

На International Liver Congress 2011 также были представлены результаты исследования нового средства для лечения первичного билиарного цирроза печени. Обезжелезивающая кислота (ОЖК) – производное хенодезоксихолевой кислоты, природный лиганд рецепторов желчных кислот (ЖК) – безопасное и эффективное средство в лечении пациентов с указанной патологией, о чем свидетельствует существенное снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) – ключевого маркера первичного билиарного цирроза.

Помимо вопросов лечения, значительное внимание на конгрессе также уделялось эпидемиологии различных заболеваний печени. Так, согласно данным нового эпидемиологического исследования США вскоре могут столкнуться с эпидемией неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Если нынешние темпы роста уровня заболеваемости ожирением и диабетом сохранятся в течение еще двух десятилетий, распространенность НАСГ в США к 2030 г. увеличится на 50%.

Интересные данные были посвящены нуклеарным (ядерным) рецепторам, которые выступают участниками всех важнейших функций печени. По существу печень представляет собой гигантскую железу, которая производит или привлекает лиганды этих рецепторов, включая желчные кислоты, жирные кислоты, окисленные производные холестерина и др.

За последние 5 лет в значительной мере переосмыслена роль желчных кислот, и стало очевидным, что они выполняют

функцию биологических сигнальных молекул. Так, например, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является агонистом ядерного фарнезоидного X рецептора (FXR), который регулирует метаболизм липидов, глюкозы, гомеостаз желчных кислот, а также пролиферацию и дифференциацию холангиоцитов.

ЖК угнетают в печени продукцию триглицеридов и ЛПОНП посредством активации сигнальных путей ядерных рецепторов. Таким образом, желчные кислоты выполняют важные функции и за рамками кишечно-печеночной оси и действуют как системные метаболические интеграторы.

По данным V. Ratziu и соавт. (2011), высокие дозы УДХК (урсофальк в дозе 25-30 мг/кг/сут) при НАСГ оказывают метаболический эффект, способствуя снижению сывороточного уровня глюкозы, HbA1c, инсулина и индекса НОМА (показатель инсулинорезистентности). Кроме того, высокие дозы УДХК (оригинальный препарат Урсофальк) уменьшают выраженность синдрома цитолитиза, что проявляется снижением уровня АЛТ на 44%, АСТ на 19%, ГГТП на 62% от исходных показателей. Высокие дозы УДХК (28-35 мг на 1 кг веса в сутки) снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза у больных с НАСГ и замедляет развитие фиброза на 10%.

Молекула УДХК, кроме известных гепатотропных эффектов (устанавливает и стабилизирует мембрану гепатоцита, усиливает синтез глутатиона и других антиоксидантов, снижает концентрацию ионизированного Са и блокирует выход цитохрома С из митохондрий, тем самым замедляя апоптоз клеток, проявляет антифибротический и холеретический эффекты и др.) обладает и метаболическим действием.

Есть определенные достижения и в борьбе с онкопатологией печени. Так, талидомид продемонстрировал эффективность в адьювантной терапии больных гепатоцеллюлярной карциномой. Согласно результатам нового исследования, данный препарат повышал 2-летнюю безрецидивную выживаемость в 2 раза по сравнению с плацебо (65 vs 33%). Эти цифры обнадеживают, так как современные методы адьювантной терапии гепатоцеллюлярной карциномы весьма ограничены, а результаты предыдущих клинических испытаний различных средств для лечения указанной патологии были разочаровывающими. Талидомид уже доказал свою эффективность в ряде других областей, и это исследование показывает, что он также может принести пользу пациентам с онкологической патологией печени, которая поддается лечению особенно трудно. В настоящее время талидомид одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) и Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) для лечения множественной миеломы.

Сегодня активно изучаются и патогенетические механизмы различных заболеваний. Так, благодаря появлению специфических тестов для оценки степени абсорбции ЖК в практике врачей появился новый термин – мальабсорбция ЖК. Данное состояние является одной из причин хронической диареи. Обобщенные данные разных исследователей позволили создать классификацию мальабсорбции ЖК (S. Pattni, J.S. Walters, 2009).

Систематические обзоры дают право считать, что среди пациентов с хроническими диареями неизвестной этиологии, которым чаще всего выставляется диагноз «диарейная форма СРК» и «функциональная диарея», большую группу (30-50%)

составляют пациенты с идиопатической мальабсорбцией ЖК. Для них эффективным и патогенетически обоснованным антидиарейным препаратом является адсорбент ЖК холестирамин.



Директор ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Олег Яковлевич Бабаков** остановился на вопросах токсического поражения печени.

– Токсический гепатит – это поражение печени, вызванное любым токсическим агентом, в качестве которого могут выступать продукты бытовой химии, пестициды, профессиональные вредности, алкоголь, лекарственные препараты. Заболевание развивается при ингаляции, парентеральном введении и приеме внутрь целого ряда веществ. Следует помнить, что из миллионов известных химических соединений более 63 тыс. находятся в широком использовании, а 55 тыс. являются лекарственными препаратами, представляющими опасность для человека. Ежегодно более 1 млн человек страдают от побочных эффектов фармакотерапии, около 180 тыс. умирают вследствие этого.

В настоящее время известно более 2 тыс. центров, анализирующих гепатотоксическое влияние лекарственных препаратов, среди которых Британское общество по изучению печени, EASL, Американская ассоциация гепатологов, FDA и многие другие. В течение суток только лишь одно из подразделений FDA получает более 1 тыс. сообщений относительно гепатотоксического влияния медикаментов. В США большое количество медицинских учреждений и клиник (более 200 тыс. высококвалифицированных сотрудников) объединены в сеть (Drug Induced Liver Injury Network), анализирующую индуцированные лекарственными средствами поражения печени.

При токсическом гепатите развивается диффузный некроз гепатоцитов с моноцитарными и эозинофильными инфильтратами (использование НПВС), макро- и микро-везикулярный стеатоз (применение аспирина, амиодарона, вальпроевой кислоты, эстрогенов и др.), холестаз (амиодарон, симвастина, амоксицилава, каптоприла, пероральных контрацептивов и др.). Для коррекции токсических поражений печени в терапию целесообразно включать естественные и природные гепатопротекторы. К ним относятся УДХК и аминокислоты (аргинин, бетаин). УДХК – естественная нетоксичная желчная кислота, которая оказывает прямое протективное действие на гепатоциты и при этом является природным, а значит безопасным препаратом для печени. Урсофальк является оригинальным препаратом УДХК. Следует отметить доказанную безопасность и высокую изученность именно этого препарата. Урсофальк отличается от других гепатопротекторов (препаратов УДХК) широким спектром механизмов действия (9 доказанных эффектов!).

Применение УДХК (Урсофальк) способствует повышению пула гидрофильных ЖК путем вытеснения токсичных (гидрофобных) ЖК, а также за счет конкурентного ингибирования всасывания ЖК. Данный препарат оказывает и цитопротекторное действие благодаря способности легко встраиваться в мембрану гепатоцита и защищать ее, а также сохранять нормальный липидный слой мембраны. Иммуномодулирующее (иммуносупрессивное) действие

Компания «Др. Фальк Фарма ГмБХ совместно с лабораторией «Синэво» проводит в 2011 году социальный проект для пациентов с заболеваниями печени.

В рамках этой программы пациенты с хроническими заболеваниями печени, которые предоставят в отделение лаборатории «Синэво» направление со стикером «Социальная программа Falk Family» и подтверждающие документы о покупке 3 упаковок Урсофалька № 100 или 6 упаковок № 50, получают возможность бесплатного обследования в соответствии с пакетом «Печеночные пробы».

УДХК проявляется за счет снижения экспрессии HLA-I на гепатоцитах и HLA-II на клетках желчных протоков, уменьшения продукции цитокинов, иммуноглобулинов, цитотоксичных Т-лимфоцитов, повышения количества и активности глюкокортикоидных рецепторов. Кроме того, Урсофальк обладает антиапоптотическим действием, а также является известным антиоксидантом, так как индуцирует активность антиоксидантов в гепатоцитах. УДХК также проявляет антифибротический эффект за счет снижения количества клеток Ито в печени и холеретическое действие. В ряде клинических наблюдений отмечен благоприятный эффект лечения Урсофальком у пациентов с холестазом, индуцированным применением лекарственных препаратов (K.N. Lazaridis et al., 2001).

Руководитель отделения превентивной онкологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института, доктор медицинских наук, профессор **А.В. Шапошников** (г. Ростов-на-Дону, РФ) продолжил тему превентивных мероприятий в онкогастроэнтерологии.

– В мире ежегодно от рака умирают 7,6 млн человек, т. е. 20 тыс. человек в день. Мероприятия, направленные на борьбу с онкопатологией, в настоящее время малопродуктивны. Именно поэтому онкопрофилактика должна занимать ключевое место. Первичная профилактика включает предупреждение возникновения предопухолевых состояний и процессов у здоровых лиц и элиминацию факторов риска; вторичная – предупреждение развития злокачественных процессов при наличии эндогенных факторов риска; третичная – предупреждение дальнейшего прогрессирования злокачественного роста у излеченных онкобольных. Индивидуальная онкопрофилактика подразумевает модификацию пищевого поведения и образа жизни, медикаментозную и интервенционную профилактику.

Медикаментозная профилактика онкологических заболеваний толстого кишечника при наличии фоновой патологии (например, воспалительных заболеваний кишечника) предполагает прием витамина D₃ и его аналогов, препаратов кальция, статинов, а также месалазина (Салофальк) и УДХК (Урсофальк). Она показана при предраковых состояниях гепатобилиарной системы (хронических вирусных гепатитах В и С, алкогольном гепатите, стеатозе печени/стеатогепатите, первичном билиарном циррозе, хроническом лекарственном гепатите/гепатозе и др.).

Механизм действия месалазина заключается в блокировании митотического процесса злокачественных клеток путем его задержки на фазе G2. При хроническом неспецифическом колите данный препарат показан по 500 мг 3 р/день курсом не менее 3 мес. При левостороннем язвенном колите Салофальк рекомендуется принимать по 500-1000 мг 3-4 р/сут. Применение месалазина также возможно в ректальных формах в виде клизм (4 г/сут) или свечей (500 мг 4 р/день). Этот путь его введения показан при проктосигмоидите.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**

