

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Достижения гастроэнтерологии в 2012 году

Продолжение. Начало в №3.

Большое значение в манифестации симптомов СРК, особенно метеоризма, уделялось нарушениям кишечной микрофлоры. Общая популяция бактерий в кишке насчитывает около 100 трлн микроорганизмов 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, воспалительные заболевания кишки (ВЗК), синдром избыточного бактериального роста, дивертикулярная болезнь.

В настоящее время большое значение в этиопатогенезе СРК придается различным дисбиотическим нарушениям, таким как нарушения количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки, которые у больных СРК достоверно отличаются от таковых в общей популяции. В 7 РКИ установлено, что перенесенные инфекционные гастроэнтериты повышают риск развития СРК в 7,3 раза, вирусные гастроэнтериты — в 11 раз. Установлено также, что на состав кишечной микрофлоры большое влияние имеет характер питания (в 6 раз более сильное, чем генетика), особенно прием углеводов. Анаэробное переваривание последних может способствовать тому, что некоторые бактерии начинают продуцировать токсические метаболиты. В экспериментальных исследованиях показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (бутират) способны влиять на кишечные 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 деацетилазы или коррекция диеты будут применяться для лечения дисмоторных нарушений при СРК.

Среди уже применяемых лекарств, влияющих на кишечную микробиоту, лучший доказанный эффект демонстрирует рифаксимин. Среди пробиотиков эффективность в рандомизированных клинических испытаниях продемонстрирована только для *V. infantis* 35624. Следиение при СРК диеты FODMAPs также позволяет достоверно снизить частоту таких симптомов, как вздутие, флатуленция и абдоминальная боль.

Эффекты пищи на функцию и дисфункцию ЖКТ

Большое внимание в прошедшем году уделялось вопросу влияния пищи на функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Отмечалось, что неблагоприятные реакции на продукты (НРП) отмечаются часто и определяются по крайней мере у 20% населения промышленно развитых стран (N. Talley, Австралия). НРП можно разделить на 2 категории: реакции иммунной системы и неиммунные реакции (пищевую непереносимость). Большинство НРП являются неиммунными. В частности, непереносимость лактозы является наиболее распространенной НРП во всем мире. Другими неиммунными НРП являются пищевая

токсичность, анафилактические или псевдоаллергические реакции на продукты питания либо пищевые добавки, фармакологические реакции на пищу или пищевые добавки, физиологическая пищевая непереносимость, психологические реакции на пищу. Иммунные реакции, вызывающие диспепсические жалобы, включают IgE-опосредованную пищевую аллергию, а также аллергические желудочно-кишечные эозинофильные синдромы. К этой категории также относят пищевые белокиндуцированные энтероколитические синдромы и целиакию.

Пищевая аллергия в развитых странах встречается 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, примерно у одной трети больных являющиеся основными.

Эозинофильные гастроинтестинальные расстройства характеризуются эозинофильной инфильтрацией ткани ЖКТ при отсутствии других причин эозинофилии, таких как злокачественные опухоли, паразиты, сосудистые коллагенозы, воспалительные заболевания кишечника или гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Эозинофильный эзофагит может поражать любую возрастную группу, но наиболее часто встречается у молодых мужчин. У детей более 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 причинных антигенов лечение включает местное применение ингаляционных стероидов, используемых для терапии астмы, пероральных стероидов, кромонов и монтелукаста.

По данным исследователей из Нидерландов (B. 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 лицам с эозинофильным эзофагитом следует обращаться к аллергологу, чтобы оценить пищевую аллергию с последующим устранением провоцирующих продуктов из рациона.

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 безглютеновой диеты придерживаются около 1 млн человек. Вследствие этого рынок безглютеновых продуктов стремительно растет — на 15-20% в год, в США его годовой оборот оценивается в 2,6 млрд долларов.

В отдельных докладах (M. Gabrielli, Италия; N. Shanker, Индия) была показана высокая частота наличия целиакии у больных псориазом, а также у пациентов с различной патологией зубов и ротовой полости — кариесом, дефектами зубной эмали, афтозными язвками 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 имеют прием НПВП и других препаратов (аспирина, ИПП, СИОЗС, тиклопидина, акарбозы, карбамазепина, лизиноприла, симвастатина), патологическая секреция и абсорбция жидкости и солей, мальабсорбция желчных кислот, патологический синтез / деградация коллагена, инфекции, аутоиммунные реакции, реакции на антигены кишечного содержимого. В качестве 1-й линии лечения в зависимости от тяжести течения применяются противодиарейные препараты, висмута субсалицилат или будесонид. При недостаточном эффекте назначают аминосалицилаты, холестирамин или преднизолон, при их неэффективности — азатиоприн, анти-TNF-агенты или хирургическое лечение.

Новым методом лечения упорной рецидивирующей диареи является трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров (обычно родственников) при колоноскопии, постановке высокой клизмы или через назогастральный зонд. Vaken и соавт. предложен детализированный протокол для пациента и подготовки препарата. Следует 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 лишние консерванты физиологический раствор натрия хлорида или 4% молоко для создания вязкожидкостной 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



С.М. Ткач

клизмы. На сегодня в литературе описано всего 275 случаев, эффективность лечения (излечение) составила 89% (это выше, чем любого другого метода).

Диагностика и лечение ВЗК

Подсчитано, что в Европе около 1% всей популяции имеют риск заболеть ВЗК в течение жизни. Эту патологию следует рассматривать как комплексное иммунное заболевание, при котором часто поражается не только пищеварительный 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. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования III фазы GEMINI II показали высокую эффективность нового биологического агента ведолизумаба как в индукции, так и в поддерживающей терапии болезни Крона.

К лечению болезни Крона гемопатическими стволовыми клетками следует относиться крайне осторожно с учетом зависимости от NOD₂-статуса (цитозольный белок, продукт гена NOD₂, является внутриклеточным рецептором, связывающим бактериальный мурамилдипептид; его мутации приводят к болезни Крона) и вероятности тяжелых побочных эффектов.

Скрининговые стратегии и раннее лечение при некоторых видах гастроинтестинального рака

В настоящее время установлено, что имеются существенные различия в частоте некоторых видов рака (колоректального рака, рака печени, желудка) в зависимости от этнической принадлежности.

Новые данные свидетельствуют о том, что скрининг на инфекцию *H. pylori* и ее лечение с целью снижения частоты рака желудка у американцев азиатского происхождения не требуется. Если в Китае 15-летнее наблюдение за пациентами, которым была проведена успешная эрадикация *H. pylori*, показало снижение частоты рака желудка на 39% и эта инфекция была признана несомненным фактором риска рака указанной локализации, то в США такой закономерности не обнаружено, и американцы азиатского происхождения, как и европеоидная популяция, находятся в зоне низкого риска.

Наиболее важным фактором риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) является цирроз печени. Другие факторы — выраженный фиброз у пациентов с гепатитом С, этническая принадлежность и генотип вируса гепатита С (у афроамериканцев с HCV генотипа 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 IL28В. Последние рекомендации включают проведение скрининга на гепатоцеллюлярный рак у всех пациентов с циррозом, носителей вируса гепатита С без цирроза, но с выявленным фиброзом печени.

Колоректальный рак (КРР) является второй по частоте онкопатологией в Европе. В течение года этот диагноз устанавливается у 376 400 пациентов, при этом ежегодно более 200 тыс. больных умирают. Частота КРР также четко зависит от этнической принадлежности, у афроамериканцев она выше, поэтому скрининг на КРР в этой популяции рекомендуется проводить после 45 лет, в то время как у всех остальных жителей — после 50 лет. В 2003 году в г. Нью-Йорке (США) стартовала программа по скринингу КРР. Сначала предполагалось к 2008 г. увеличить количество охваченных скринингом с 47 до 60%. Однако власти города добились того, что в 2008 г. скринингом на КРР было охвачено уже 60%, а в 2010 году — около 70%. В качестве предупреждения развития 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 бевацизумаба, эффективна только у части пациентов с мутацией гена K-RAS.

По мнению многих авторов, наряду с совершенствованием скрининга некоторых видов рака (рака 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 химиопрофилактики 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 инфицированы около 350 млн человек, включая около 1 млн жителей США. По сравнению с терапией гепатита С лечение гепатита В намного проще, безопаснее и обычно требует применения только таблетированных препаратов 1 или 2 раза в день, но в то же время менее эффективно, редко приводит к полному излечению и обычно проводится длительно (иногда в течение жизни). Основной целью лечения является максимально возможное снижение вирусной нагрузки (желательно до уровня, не определяемого современными методами) для предупреждения развития

цирроза, его декомпенсации и ГЦК. В отличие от пациентов с гепатитом С больные с декомпенсированным вследствие гепатита В циррозом могут получать терапию противовирусными 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, длительная терапия 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 АЛТ, выраженности фиброза и декомпенсации цирроза. Например, пациенты с хроническим гепатитом В и циррозом или распространенным фиброзом, сочетающимся с репликацией вируса, являются наиболее реальными кандидатами для проведения противовирусной терапии.

У пациентов с вирусным гепатитом 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 IL28В. В частности, частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) у представителей негроидной расы достоверно ниже, чем у лиц европеоидов. Генотип СС IL28В ассоциируется с 2-3-кратным повышением уровня УВО, чем генотип СТ IL28В или ТТ IL28В. В среднем двойная терапия в течение 48 нед привела к УВО у 45% больных HCV генотипа 1, в течение 24 нед — у 75% больных с генотипом 2 и 3.

Дальнейшее понимание молекулярной вирусологии HCV привело к созданию противовирусных препаратов прямого действия (ПВПД), основными мишенями которых стали специфические энзимы репликации вируса — ингибиторы протеазы N53, комплексные ингибиторы репликации N55A и ингибиторы полимеразы N55B. В 2011 г. два ингибитора протеазы N53 I поколения — телапревир и боцепревир были одобрены FDA для лечения пациентов 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 телапревира и боцепревира у лиц с HCV генотипа 1 повысилась до 70-80%. Выход на рынок ПВПД стал наиболее важным достижением в лечении вирусного гепатита С и одним из наиболее важных событий в гепатологии. В настоящее время заканчиваются клинические испытания новых поколений ПВПД (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 дактасвир (ингибитор репликации N55A) и азунапревир (ингибитор протеазы N53). Это приведет к новой парадигме лечения вирусных гепатитов С — комбинированному применению ПВПД без использования интерферонов.

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) является ведущей причиной развития циррозов в США и вторым по частоте

показанием для трансплантации печени в США и странах Европы. Наиболее тяжелой формой АБП остается алкогольный гепатит, который может быть острым и хроническим, а также присоединяться на фоне уже имеющегося цирроза. Даже при наличии тяжелого алкогольного гепатита абстиненция, являющаяся наиболее важным моментом в лечении АБП, может привести к обратному развитию декомпенсации функций печени, а при отсутствии цирроза — даже к гистологической нормализации. Основными препаратами для лечения острых алкогольных гепатитов являются 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 с успехом применяется N-ацетилцистеин. Пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение, включают в лист ожидания для трансплантации печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Большое значение в патогенезе ожирения и развитии неалкогольной жировой болезни печени (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 между собой взаимосвязаны, на них влияют характер диеты, возраст, генетика, прием антибиотиков, кишечная проницаемость, инфламасомы, факторы окружающей среды и компоненты иммунной системы, особенно толл-подобные рецепторы (TLR). Инфламасомы представляют собой цитоплазматические мультипротеиновые комплексы, активирующие каспазу-1 и каспазу-5, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов. 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 инфламасом, которых кормили пищей с недостаточным содержанием метионина и холина. Дефицит метионина усиливал продукцию TNF в печени и приводил к развитию НАСГ. Тяжесть метиониндефицитного НАСГ оказалась более выраженной при наличии TLR и опосредовалась кишечным воспалением, индуцированным хемокином CCL5. При отсутствии компонентов инфламасом в кишечном эпителии страдает нормальная регуляция интестинальной микробиоты, увеличиваются популяции определенных микроорганизмов (в частности, превотелл), а развивающийся дисбиоз способствует возникновению воспаления кишечного эпителия, усилению транслокации лигандов TLR4 и TLR9 в порталы кровотока, что сопровождается усилением продукции TNF и последующим развитием ожирения и НАСГ.

При простой неалкогольной жировой инфильтрации печени медикаментозного лечения не требуется, проводится только модификация образа жизни, в первую очередь снижение веса. При развитии НАСГ основным методом терапии является снижение веса (в среднем на 10% от исходного, в идеале 500-1000 г/нед). По последним данным, метформин в лечении НАСГ не эффективен. Тиазолидиндионы (пиоглитазон) улучшают гистологическую картину у 34% больных НАСГ, однако приводят к увеличению массы тела и дают побочные кардиоваскулярные эффекты. Антихолестериновые препараты (гемфиброзил) улучшают биохимию, но не влияют на гистологию, поэтому в лечении НАСГ сейчас также не используются. Среди гепатопротекторов в качестве терапии 1-й линии у больных НАСГ без цирроза и диабета показан витамин E. Обычные дозы урсодезоксихолевой кислоты при НАСГ не эффективны, сейчас изучается эффективность повышенных (в 2 раза) доз. Таурин продемонстрировал эффективность у детей. Беталин (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. В 2 рандомизированных клинических испытаниях показано положительное влияние пентоксифиллина на биохимию, гистологию и фиброз печени, однако, для того чтобы он рутинно рекомендовался, требуются дополнительные исследования.

Диагностика и лечение ВНПЖ, ХП и рака ПЖ

В настоящее время несколько изменились практические подходы к диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Первичные или вторичные нарушения экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) приводят к мальдигестии и мальнутриции, которые во всех случаях требуют лечения. В качестве причин развития ВНПЖ в последнее время отмечено резкое возрастание острого панкреатита (частота ВНПЖ через 4 и 12 нед после перенесенного тяжелого острого панкреатита превышает 80%, при легких острых панкреатитах составляет соответственно 20 и 10%) и рака ПЖ (при раке головки ПЖ частота ВНПЖ равняется 76%, при раке тела ПЖ — 33%).

Основными симптомами ВНПЖ являются стеаторея, снижение индекса массы тела (ИМТ), симптомы мальдигестии и мальнутриция (проявляются низкими уровнями циркулирующих незаменимых аминокислот, жирных кислот, микронутриентов, жирорастворимых витаминов, липопротейна С высокой плотности, аполипротеина А1, липопротейна А), которая приводит к развитию трофологической недостаточности, остеопороза, иммунодефицита, повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии, увеличивает интенсивности боли и повышает частоту госпитализаций.

Для диагностики ВНПЖ применяются как прямые (секретинный тест, который, к сожалению, проводится только в специализированных центрах, в основном в рамках клинических исследований), так и непрямые тесты (сывороточный трипсин, фекальный трипсиноген и фекальная эластаза 1), которые, к сожалению, имеют недостаточную чувствительность/специфичность. Сейчас предложен новый визуализационный метод диагностики

Продолжение на стр. 66.

Достижения гастроэнтерологии в 2012 году

Продолжение. Начало на стр. 64.

ВНПЖ и хронического панкреатита (ХП) — проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) со стимуляцией секретинном, при этом оценивается выделение секрета ПЖ в двенадцатиперстную кишку через 15–60 мин после инъекции секретина. К сожалению, в широкой практике применение этого теста также ограничено. В тех случаях, когда нет возможности объективно оценить наличие и степень тяжести ВНПЖ при помощи прямых и непрямых методов (секретинного эндоскопического теста, ¹³C-триглицеридного теста, фекальной экскреции жира, фекальной эластазы-1), рекомендуется тест с высокими дозами панкреатина в минимикросферах (40 000 ЕД липазы на прием) ex juvantibus. Такой же тест рекомендован и при проведении дифференциальной диагностики диарейного синдрома, в структуре которого 76% случаев приходится на СРК, 7% — на целиакию, 6% — на ВНПЖ, 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 крайне желательна установка его этиологии, поскольку это влияет на выбор лечения, его исходы и прогноз. Для подтверждения ХП также желательны определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография для диагностики ХП уже не используется, она применяется только для проведения терапевтических вмешательств, таких как папиллосфинктеротомия и/или стентирование протока ПЖ (стенты 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 эндоскопического УЗИ. 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 ВНПЖ и необходимость назначения заместительной ферментной терапии.

В минувшем году продолжали изучать роль адипокинов и их корреляцию с функцией ПЖ у больных раком ПЖ. Установлено, что адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.) являются биоактивными пептидами, 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 TNF моноцитами. 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 включается по принципу обратной связи по мере ингибирования адипонектина. Наоборот, провоспалительная активность лептина проявляется его способностью высвобождать IL-6 и TNF из макрофагов. Эти обратные взаимоотношения могут объяснять, почему уровень адипонектина снижается, а уровень лептина, IL-6 и TNF 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, настойку 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 эндоскопического УЗИ, транскраниальная стимуляция магнитным полем (в Великобритании). В отношении ферментных препаратов проведено 7 рандомизированных клинических испытаний, положительные результаты в отношении купирования боли получены только в 2 исследованиях, по этому вопросу имеется 1 метаанализ, который не показал преимуществ ферментных препаратов в купировании боли при ХП.

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 НАЖБПЖ, рака пищевода, печени, ПЖ и кишечника. Поэтому ожирение обязательно должно входить в сферу деятельности врача-гастроэнтеролога.

Подавляющее большинство больных с ИМТ и ожирением (около 96%) могут контролировать свой вес путем модификации диеты и образа жизни. Только небольшое количество больных нуждаются в специальных видах лечения: около 2,5% пациентов требуют медикаментозной терапии (орлистат — для длительного применения, другие средства — для короткого применения), около 1% больных нуждаются в бариатрической хирургии (если в США в 1994 г. проводилось 15 тыс. бариатрических операций, то сегодня в 600–700 центрах ежегодно выполняется 220 тыс. вмешательств, хотя ежегодная потребность — 750 тыс.). Среди бариатрических операций наиболее

эффективная — желудочное шунтирование, которое может привести к потере до 50% избыточного веса. Однако, поскольку это вмешательство ассоциируется с большим уровнем 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 сегодня во всем мире рассматривается как ведущая причина циррозов; последние, в свою очередь, резко повышают вероятность развития 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 клетки-предшественники 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 его рецепторов (ObRb) на печеночных звездчатых клетках (ПЗК) стимулирует последние к трансформации в миофибробласты. Миофибробластические ПЗК являются главным продуцентом фибринозного матрикса, а также 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 этот механизм имеет отношение к тому, 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 является важнейшим механизмом, с помощью которого мы можем влиять на предотвращение и/или лечение гастроинтестинального рака, в первую очередь КРР и рака печени. Эпигенетика берет свое начало с 1940-х гг., 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, ацетилированию и фосфорилированию гистонов, которые физически поддерживают ДНК в ядрах клеток. Гипер- или гипометилирование

специфических генов выступают ключевым моментом в развитии множественных типов рака.

За последние 20 лет усилилось понимание того, что эпигенетический контроль экспрессии генов очень распространен при многих болезнях, особенно при раке. Усиление метилирования ДНК промоторной области генов эффективно выключает функционирование генов-супрессоров, подавляющих развитие опухолей, поэтому патологическое метилирование генов сейчас рассматривается как биомаркер различных видов рака. В Европе утверждены как минимум 2 лабораторных биомаркера КРР, основанных на выявлении метилирования ДНК в крови (один из них — Septin 9). В США FDA одобрило применение такого же биомаркера для КРР, но затем отозвало его с рынка, поскольку его определение оказалось менее полезным, чем проведение колоноскопии. Сейчас также интенсивно изучается терапевтическая эффективность некоторых препаратов, таких как азацитидин, способных блокировать метилирование генов или патологический статус гистонов и оказывать профилактический и лечебный эффект при различных видах рака.

Несмотря на то что все больше американцев хотят пройти генетическое тестирование, им охвачено только около 6% населения США. С 2008 по 2010 год объем молекулярного и генетического тестирования ежегодно увеличивался на 14%. В США на генетическое тестирование в 2010 г. потрачено 5 млрд долларов (из них на лабораторное обрудование — только 8%), к 2021 г. ожидаются затраты в размере 15–20 млрд долларов.

В настоящее время в мире применяется около 1300–1500 тестов для диагностики примерно 2500 состояний, каждый месяц вводятся несколько новых тестов. United Healthcare в 2010 г. потратила 500 млн долларов 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 при диагностике несной патологии, около 75% врачей отметили, что это помогает им в клинической практике, хотя реально тестируются только 4% пациентов (в течение 5 лет планируется увеличение данного показателя 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-28β), кислотозависимых заболеваний (при назначении ИПП в зависимости от полиморфизма CYP2C19), при назначении иммуносупрессорной и биологической терапии у больных ВЗК и КРР.