

Достижения в гастроэнтерологии и гепатологии — от терапии рака печени до NOTES-операций. По материалам III Фальк-Гастроконференции (Майнц, Германия, 2008 год)

С.И. Ситкин, В.Ю. Голофеевский, Т.В. Габруская

СПбГМА им. И.И. Мечникова, Военно-медицинская академия, СПбГПМА, Санкт-Петербург

Светлые места и тени в гастроэнтерологии

Последние годы отмечены значительным прогрессом во многих разделах гастроэнтерологии – от лечения гепатоцеллюлярной карциномы до новейших разработок в области эндоскопии, терапевтическое применение которой постоянно расширяется. С другой стороны, результаты раннего выявления рака толстой кишки методом скрининговой колоноскопии оказались не такими благоприятными, как ожидалось. Эти и другие проблемы обсуждались на III Фальк-Гастроконференции, которую посетили более 1000 участников из 60 стран.

Пищевод: частота рака растет

Успехи в лечении рака пищевода до сих пор ограничены. Существуют две формы рака: плоскоклеточная карцинома, которая составляет около 80% всех вновь диагностированных случаев, и аденокарцинома, распространенность которой за последние 10 лет значительно выросла. По данным **Prof. S.J. Spechler** (VA Medical Center, Даллас, США), «частота аденокарциномы с 1975 года возросла на 600%». Такой рост связан с увеличением факторов риска, которые включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта и ожирение.

Пищевод Барретта и ГЭРБ как триггеры развития карциномы

Наличие пищевода Барретта ассоциировано с 50–60-кратным повышением риска развития карциномы, сказал **Dr. M. Lindblad** из Karolinska University Hospital (Стокгольм, Швеция). Существует ли корреляция с ГЭРБ, остается неясным. Полагают, что заброс кислоты способствует развитию пищевода Барретта, хотя соответствующие изменения развиваются только у 10% пациентов с ГЭРБ, в то время как у остальных, несмотря на заброс кислоты, слизистая оболочка остается нормальной. «Почему у некоторых людей с рефлюксом развивается пищевод Барретта, а у других – нет, остается неясным», – сказал Dr. Lindblad. Более того, ГЭРБ – не единственная причина развития пищевода Барретта. Примерно 40% пациентов отрицают наличие каких-либо симптомов, связанных с рефлюксом.

Гистологическое исследование является определяющим при пищеводе Барретта

Так как пищевод Барретта рассматривается как предраковое состояние, то любой подозрительный участок требует гистологического исследования, сказал **Prof. H. Koop** из HELIOS Klinikum Berlin-Buch (Германия). Более того, по словам **PD Dr. O. Pech** из HSK Dr. Horst Schmidt Klinik (Висбаден, Германия), обычная эндоскопия показана практически каждому пациенту с хронической изжогой, чтобы исключить пищевод Барретта. Пациентов с положительными результатами гисто-

логического исследования необходимо тщательно наблюдать для раннего выявления карциномы. Это включает обследование с интервалом в 2–3 года у тех пациентов, у которых изменения, характерные для пищевода Барретта, занимают большую часть пищевода, или 1 раз в 4 года у пациентов с меньшей распространенностью изменений.

Рак толстой кишки: генетическая этиология редка

Значительно более распространенной по сравнению с карциномой пищевода или желудка является колоректальная карцинома. В 75% случаев встречается спорадическая форма болезни, генетическая основа может быть подтверждена у относительно небольшого количества пациентов. Например, наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКРР) составляет менее 3% случаев, а семейный аденоматозный полипоз (САП) поражает примерно 1% пациентов, сообщил **Prof. D.A. Lieberman** из Oregon Health & Science University (Портленд, США). Триггерами развития рака является целый ряд факторов риска, таких как диета с большим содержанием жира и малым количеством пищевых волокон, курение, злоупотребление алкоголем, избыточный вес и неадекватная физическая нагрузка.

Скрининговая колоноскопия используется неадекватно

Доказано, что частота карциномы снижается после полнэктомии. Поэтому в Германии еще в 2002 году была утверждена скрининговая программа для пациентов 55 лет и старше, включающая колоноскопию. Участие в этой программе, тем не менее, еще не доходит до удовлетворительного уровня, заметил **Prof. J.F. Riemann** (Ludwigshafen, Германия). Несмотря на то, что программа существует уже более 10 лет, только 30% отобранных для колоноскопии пациентов на самом деле проходят эту процедуру. В качестве основных причин неявки пациенты называют недостаток информации или же «отсутствие времени», хотя конечно существует и определенный страх прохождения процедуры и возможных находок. Все это подчеркивает важность более интенсивной образовательной работы с населением, подчеркивающей все преимущества скрининговой колоноскопии, для повышения мотивации участия в программе.

Уделяйте больше внимания пациентам с высоким риском

По мнению **Prof. H. Tilg** из Bezirkskrankenhaus Hall i. T. (Hall, Австрия), пациенты с высоким риском развития рака толстой кишки в первую очередь должны использовать все имеющиеся возможности для раннего выявления заболевания. Это – пациенты с отягощенным семейным анамнезом и больные воспалительными заболеваниями кишечника, прежде

всего, язвенным колитом. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения, особенно в тех случаях, когда одновременно с язвенным колитом у них выявляется и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), еще больше повышающий риск развития карциномы. Риск зависит от длительности заболевания, протяженности поражения и тяжести болезни. „Примерно через 10 лет после постановки диагноза риск развития рака резко возрастает“, – объяснил Prof. Tilg. Точные цифры привел **Dr. C.N. Bernstein** из University of Manitoba (Виннипег, Канада): „Через 10 лет риск развития колоректального рака составляет около 2%, через 20 лет он возрастает до 8%, достигая 18% через 30 лет“.

Месалазин (Салофальк®) снижает риск развития рака

По мнению **Prof. C. Gasche** из Medical University of Vienna (Вена, Австрия), месалазин (например, Салофальк® в гранулах) при длительном регулярном приеме может достоверно снизить риск колоректального рака (КРР) у пациентов с язвенным колитом. Это было показано еще в исследованиях 1980-х гг., когда относительный риск КРР у пациентов с язвенным колитом, принимавших месалазин в течение 5–10 лет, составил всего 0,19 по сравнению с контрольной группой больных, не получавших регулярно месалазин. Протективный эффект месалазина в отношении колоректальной карциномы был подтвержден целым рядом исследований. По мнению Prof. Gasche, существует несколько механизмов химиопротективного действия месалазина, в том числе, способность захвата кислородных радикалов, ингибирование сигнальной трансдукции рецепторов эндотелиального фактора роста (EGF-R), активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), и контроль ключевых позиций клеточного цикла.

Эндоскопия стремительно развивается

Последние 15 лет стали периодом стремительного развития эндоскопии. „Теперь это не только диагностический метод – все больше и больше он применяется для терапевтических целей“, – подчеркнул **Prof. C. Ell** из HSK Dr. Horst Schmidt Klinik (Висбаден, Германия). И все указывает на то, что это развитие будет продолжаться, сказал **Prof. P. Sakai** (Universidade de São Paulo, Бразилия) во время дискуссии, посвященной терапии дивертикулитов Ценкера. При данном заболевании классическая операция ассоциирована с 80–100%-й частотой успеха. „Тем не менее, в некоторых ситуациях рекомендована эндоскопическая терапия“, – сказал Prof. Sakai. Приводя примеры, он упомянул случаи лечения пожилых пациентов и пациентов с сопутствующей патологией, у которых в связи с сердечно-легочной недостаточностью, гипертензией, диабетом или повышенным риском развития осложнений, связанных с анестезией, проведение хирургической операции невозможно. У таких пациентов с высоким риском эндоскопическая процедура гораздо реже приводит к развитию осложнений, обеспечивая при этом сопоставимую эффективность.

Диагностика и терапия варикозно расширенных вен пищевода

Эндоскопия приобретает все большее значение в диагностике и терапии варикозно расширенных вен пищевода. Данный метод может использоваться для скрининга варикозно расширенных вен пищевода и дна желудка у пациентов с циррозом печени, в терапии острых кровотечений, для первичной и вторичной профилактики (наложение лигатур в комбинации с неселективными бета-блокаторами). Очень важна роль эндоскопических процедур и при паллиативных операциях, например, таких как имплантация металлических стентов в случае обструкции.

Раннее выявление злокачественных опухолей с помощью эндоскопии

Раннее выявление карциномы и ее предшественников длительное время было одной из задач эндоскопии. Эта задача, тем не менее, может быть достаточно трудной при опухолях пищевода, сказал **PD Dr. J. Pohl** из HSK Dr. Horst Schmidt Klinik (Висбаден, Германия), так как в пораженных участках морфологические характеристики часто отличаются от таковых в толстой кишке. В толстой кишке измененные участки в большинстве случаев приподняты над поверхностью слизистой оболочки, а в пищеводе они чаще всего плоские или даже вдавленные. „Их гораздо сложнее выявить“, – сказал Dr. Pohl. С другой стороны, выбор диагностических средств в последние годы заметно расширился. Теперь доступны такие приспособления как эндоскопия с увеличением, хромоэндоскопия, узкополосная визуализация, с помощью которой возможна оценка сосудистых структур даже при использовании обычной световой эндоскопии. Наконец, интеллектуальная хромоэндоскопия Фуджинон (FICE) предлагает возможность компьютерной виртуальной хромоэндоскопии. Дальнейшие перспективы связаны с развитием эндомикроскопии (симбиозу эндоскопии и конфокальной микроскопии), позволяющей визуализировать поверхность слизистой оболочки на микроскопическом уровне.

Эндоскопическая резекция карциномы на ранней стадии так же эффективна, как и обычная операция

Новые методы упростили выявление злокачественных образований на ранней стадии, что делает возможным проведение эндоскопической резекции. Так, например, возможно выявить и удалить карциному на ранней стадии, как в пищеводе, так и в желудке, объяснил **Prof. H. Yamamoto** из Jichi Medical School (Tochigi, Япония). Это, тем не менее, требует аккуратной диагностической оценки и описания изменений: хромоэндоскопия здесь играет особенно важную роль, сказал Prof. Yamamoto. „Этот метод позволяет визуализировать даже самые маленькие структуры, что делает диагностику еще более надежной“. Благодаря современным технологиям и повышению диагностической точности, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, включая эндоскопическую диссекцию подслизистой (ЭДП), становится все более доступной.

Капсульная эндоскопия: революция в диагностике заболеваний тонкой кишки

Длительное время тонкая кишка оставалась „черным ящиком“ для эндоскописта. Ситуация полностью изменилась после изобретения капсульной эндоскопии и баллонной энтероскопии. „Эти техники совершили революцию в диагностике заболеваний тонкой кишки“, – сказал **PD Dr. A. May** из HSK Dr. Horst Schmidt Klinik (Висбаден, Германия). Капсульная эндоскопия обладает как преимуществами, так и недостатками. Это простой неинвазивный метод, однако обзор при этом ограничен, стоимость высока, биопсию провести невозможно. То же самое касается и баллонной энтероскопии: метод достаточно прост, но при этом позволяет провести визуализацию тонкой кишки в режиме реального времени. Тем не менее, он требует много времени, и его применение ограничено.

ПСХ: эндоскопическая дилатация стриктур в комбинации с урсодеоксихолевой кислотой (УДХК)

Достигнут прогресс и в исследовании билиарного тракта. К таким новым методам, по словам **Dr. B. Schumacher** из Evangelisches Krankenhaus (Дюссельдорф, Германия), относится пероральная холангиоскопия, которая с большей чувствительностью (92% против 66%) и специфичностью (93% против

51%), чем ЭРХПГ, позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные изменения при стриктурах желчных протоков. Данная процедура показана в случае формирования выраженных стриктур. Эти стриктуры могут быть поддаваться баллонной дилатации, а сам метод в комбинации с урсодехолевой кислотой (УДХК, **Урсофальк®** в дозе 20–25 мг/кг массы тела в день [в 2 приема]) является терапией выбора при первичном склерозирующем холангите (ПСХ).

Эндосонография: дренирование кист, некрозов и абсцессов

Благодаря эндосонографии, включающей дренирование кист, некрозов и абсцессов, а также энтеростомии желчных протоков и поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования, возможно терапевтическое ведение этих пациентов, сказал **Prof. P. Vilman** из Gentofte University Hospital (Hellerup, Дания). Кроме того, возможно введение фармацевтических препаратов в ткань с помощью иглы, например, инъекция этанола в кисту поджелудочной железы. Данный метод может найти применение в будущем при противопухолевого терапии.

NOTES – операция без рубцов

NOTES (трансляминальная эндоскопическая хирургия через естественные отверстия) привлекает внимание всей гастроэнтерологической общественности. Этот метод объединяет возможности двух методов – лапароскопической хирургии и эндоскопии. Его целью является проведение операции без абдоминального разреза с помощью эндоскопа, введенного через естественные отверстия. Полагают, что этот новый метод снизит частоту осложнений, связанных с хирургическим лечением. Также ожидают уменьшение частоты раневой инфекции и образования шрамов и спаек. Кроме того, по словам **Prof. B. Dallemagne** из Hôpitaux Universitaires (Страсбург, Франция), хирургическая операция, выполненная данным методом, психологически менее травматична для пациента. Укорачивается при этом и период выздоровления. Какой подход лучше для решения конкретной хирургической задачи все еще обсуждается. Как на животных, так и на людях NOTES-операции выполняются трансректально, трансэзофагеально и трансвагинально (особенно часто).

Вирус гепатита С „ускользает“ от естественной защиты человека

Похоже, что у вируса гепатита С (ВГС) есть целый ряд возможностей „убежать“ от естественной защиты организма. По словам **Dr. B. Rehmann** из National Institutes of Health (Bethesda, США), эти механизмы включают способность вируса напрямую взаимодействовать с сигнальной трансдукцией и таким образом изменять защитные процессы в клетках хозяина. Если говорить точнее, то ВГС достигает этого эффекта, связываясь с toll-like-рецепторами (TLR). Он замедляет активацию Т-клеток, что приводит к неэффективному Т-клеточному ответу организма на ВГС. Кроме того, ВГС влияет на продукцию антител, что приводит к более позднему и зачастую неэффективному иммунному ответу.

Единые Европейские рекомендации

По словам **Prof. M.P. Manns** из Medizinische Hochschule Hannover (Германия), группа „Competence Network Hepatitis“ интенсивно работала над созданием унифицированных Европейских рекомендаций. Основной целью терапии является прерывание естественного течения хронического ВГВ, приводящего к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Алгоритм лечения включает назначение пегили-

рованных интерферонов и таких препаратов, как ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир.

Печень как модель для индукции толерантности

Трансплантация печени часто является последним этапом в лечении пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями печени. Если трансплантация прошла успешно, пациенту требуется адекватная иммуносупрессивная терапия для предотвращения отторжения имплантированного органа. По мнению **Prof. A.W. Lohse** из Universitätsklinikum Eppendorf (Гамбург, Германия), эта реакция регулируется цитокинами, такими как фактор роста опухоли β (TGF- β), а на клеточном уровне так называемыми регуляторными Т-клетками, которые предотвращают развитие гипериммунного ответа.

Рак печени: новые открытия вселяют надежду

Недавно стало известно о новых достижениях в области терапии рака печени, сказал **Prof. P.R. Galle** из Klinikum der Universität Mainz (Германия). В качестве примера он привел такие препараты как сорафениб и бевацизумаб, последний из которых в прошлом году был одобрен для терапии поздних стадий рака печени. В недавних исследованиях было показано, что сорафениб увеличивает как выживаемость без прогрессии, так и общую продолжительность жизни пациента. Таким образом, наконец, наметился сдвиг в терапии ГЦК. Последние рекомендации включают удаление опухоли (при наличии такой возможности) и локальные мероприятия, например, чрескожные инъекции этанола и радиочастотная термоабляция. В качестве альтернативы **Prof. Galle** привел трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ), а на поздних стадиях заболевания – фармакотерапию с использованием ингибитора тирозинкиназы сорафениба.

Хроническое воспаление в кишечнике также способствует развитию заболеваний печени

Существует одно широко распространенное заболевание печени, эффективное лечение которого пока практически невозможно, это – алкогольный гепатит, сказал **Prof. Tilg**. Иммунопатогенез этого заболевания в настоящее время более понятен. Известно, что провоспалительные цитокины играют решающую роль. Это дает нам надежду, что в будущем, возможно, разработают новую противовоспалительную стратегию, которая сможет повлиять на прогрессирование заболевания. Однако злоупотребление алкоголем не единственный фактор, вызывающий развитие хронических заболеваний печени. Воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит и болезнь Крона, также способствуют развитию поражений печени, таких как жировая инфильтрация печени, аутоиммунный гепатит и особенно ПСХ. По мнению **PD Dr. M.H. Holtmann** из Klinikum der Universität Mainz (Германия), около 75–80% пациентов с ПСХ страдают также и язвенным колитом или, что реже, болезнью Крона.

НАСГ: заболеваемость и распространенность растут

Гепатологи продолжают сообщать о значительном росте частоты неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). К факторам, способствующим его развитию, относятся избыточный вес, инсулинорезистентность и окислительный стресс. Так как частота этих факторов в популяции продолжает увеличиваться, то растет и частота НАСГ. Провоспалительные цитокины также играют основную роль в развитии НАСГ, сказал **Prof. C.P. Day** (University of Newcastle, Великобритания). Как лучше лечить НАСГ, остается неясным. Помимо общих рекомендаций (например, снижение веса), возможно, что терапия, направленная на преодоление инсулинорезистентности, может быть эффективной. Есть данные в пользу того, что метформин и глитазоны

обладают антифибротическим действием, но это не подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях. УДХК также рассматривается как возможная терапия выбора у пациентов с НАСГ. На фоне лечения УДХК происходит достоверное улучшение биохимических показателей, однако антифибротический эффект эндогенных желчных кислот еще должен быть доказан.

Фиброз печени – ключевая ступень на пути к циррозу

Повышенный интерес в последнее время проявляется к исследованиям в области фиброза печени. Это ключевая ступень на пути к циррозу. По мнению **Prof. J. Iredale** из Queen's Medical Research Institute (Эдинбург, Великобритания), фиброз может рассматриваться как своего рода ранозаживляющий процесс, с помощью которого печень отвечает на повреждение. Увеличение объема соединительной ткани вызывается различными медиаторами, среди которых особую роль играют металлопротеиназы. Также в этот процесс вовлечены такие медиаторы как галектин-3, который выделяется макрофагами и активированными миофибробластами и запускает синтез коллагена. Таким образом, галектин-3 – одна из мишеней на пути поиска антифибротических препаратов.

Месалазин (Салофальк®) при язвенном колите: один раз в день лучше чем три раза в день

Одноразовый режим дозирования **Салофалька®** в гранулах высокоэффективен у пациентов с активным левосторонним язвенным колитом. Кроме того, данный режим может быть успешно использован и для поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК. Даже пациенты с высоким риском развития рецидивов достоверно выиграли от одноразового режима дозирования, сказал **Prof. W. Kruis** из Evangelisches Krankenhaus Kalk (Кельн, Германия), обсуждая полученные данные на пресс-конференции во время III Фальк-Гастроконференции в Майнце. Там же были представлена и инновационная лекарственная форма месалазина – **Салофальк®** в гранулах по 1,5 г.

Prof. Kruis представил результаты исследования, в которое вошли 380 пациентов с активным язвенным колитом, которые

принимали месалазин в форме гранул с пролонгированным высвобождением (**Салофальк®** в гранулах) в дозе 3 г один раз в день или же по 1 г × 3 раза в день. Одноразовый режим дозирования обеспечивал более высокую частоту ремиссии – 79,1% (по сравнению с 75,1% при традиционном трехкратном режиме дозирования). У пациентов с язвенным проктосигмоидитом ответ на терапию был достоверно лучше с частотой ремиссии в 86% при одноразовом режиме дозирования (по сравнению со всего лишь 73% при трехкратном приеме).

Одноразовый режим дозирования высокоэффективен и отличается высоким комплаенсом и при поддержании ремиссии, сказал Prof. Kruis. Это было показано в двойном слепом исследовании с участием 648 пациентов, которые в течение одного года получали месалазин (**Салофальк®** в гранулах) в дозе 0,5 г × 3 раза в день, или 1,5 г один раз в день, или же 3 г один раз в день. У пациентов с остаточным воспалением слизистой оболочки более хорошие результаты отмечались при приеме 3 г один раз в день: через год 72% пациентов оставались в ремиссии. Для пациентов с клинической и эндоскопической ремиссией доза 1,5 г в один прием была оптимальной.

Новая двухкомпонентная галеновая форма, включающая рН-зависимую оболочку и полимерное матричное ядро, обеспечивает равномерное высвобождение действующего вещества на всем протяжении кишечника, включая дистальные отделы (сигмовидную и прямую кишку). Оболочка с эудрагитом защищает действующее вещество в желудке и большей части тонкой кишки. рН-зависимое высвобождение начинается в терминальных отделах подвздошной кишки. Благодаря ядру на основе полимерной матрицы происходит постоянное и равномерное высвобождение месалазина на протяжении всей толстой кишки, вплоть до прямой кишки, что обеспечивает высокую эффективность даже при левостороннем колите. Prof. Kruis подчеркнул, что „этот замечательный препарат высокоэффективен и безопасен как для индукции ремиссии, так и для профилактики рецидивов у пациентов с язвенным колитом“. Даже в высоких дозах препарат хорошо переносился. Побочных эффектов выявлено не было, не наблюдалось также и признаков возможной нефротоксичности.