

**О.Я. Бабак**

ДУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
АМН Украины», Харьков

Достижения и перспективы гастроэнтерологии

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания желудка, воспалительные и функциональные заболевания кишечника, болезни билиарной системы и поджелудочной железы, хронические заболевания печени, достижения, перспективы диагностики и лечения.

Достижения научно-технического прогресса в последние десятилетия, в том числе молекулярной биологии, иммунологии, генетики, значительно расширили возможности диагностики и терапии заболеваний органов пищеварения. Сделан прорыв в понимании патогенеза целого ряда заболеваний, разработаны стратегии их патогенетического лечения.

В последние годы интенсивно изучают заболевания пищевода. Это связано прежде всего с ростом заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) населения земного шара и развитием на ее фоне метаплазии Барретта и аденокарциномы пищевода. Последними международными рекомендациями по диагностике и лечению ГЭРБ является «Монреальский консенсус», который был принят в 2006 году на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале. ГЭРБ была определена как состояние, развивающееся при рефлюксе содержимого желудка в пищевод, который вызывает появление симптомов, беспокоящих пациента, и/или приводит к развитию осложнений.

Клинические проявления ГЭРБ разделены на пищеводные и внепищеводные синдромы. Наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов без повреждения слизистой оболочки пищевода рассматривают как пищеводный синдром, проявляющийся исключительно симптомами, а при повреждении слизистой оболочки пищевода — как пищеводные синдромы с повреждением пищевода (осложнения). Внепищеводные проявления

разделили в свою очередь на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена, и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается. Целесообразность подобной терминологии для клиницистов обусловлена различиями в объеме обследования каждого пациента. В свою очередь, внепищеводными синдромами, связь которых с ГЭРБ установлена, необходимо считать кашель рефлюксной природы, ларингит рефлюксной природы, бронхиальную астму рефлюксной природы, эрозии зубной эмали рефлюксной природы. Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается, это фарингит, синуситы, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит.

Пищеводные симптомы являются наиболее частыми при ГЭРБ. Их подразделяют на классические рефлюксные и синдромы боли в грудной клетке. Типичными симптомами заболевания являются изжога и регургитация (отрыжка кислым, срыгивание), болевой синдром характеризуется болью в надчревной области, расстройством сна.

Согласно современным представлениям, выделяют три основные формы ГЭРБ: эрозивную (эрозии, язвы в нижней трети пищевода, по данным эндоскопии); неэрозивную (нет эрозивно-язвенных повреждений пищевода, по данным эндоскопии); пищевод Барретта (появление в слизистой оболочки нижней трети пищевода метаплазированного цилиндрического эпителия).

Подробно изучены патогенетические механизмы развития ГЭРБ. Доказано, что соляная кислота и пепсин являются основными агрессивными

ми факторами в патогенезе ГЭРБ. Долгое время считали, что только так называемый кислый рефлюкс, диагностированный при суточном мониторинге рН, является причиной воспаления и появления эрозий пищевода. Однако не могли объяснить причину возникновения симптомов и повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с нормальными значениями рН-метрии. Благодаря развитию современных технологий и появлению новых диагностических методик, в частности импедансометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, стала возможной диагностика не только кислых, но и щелочных, билиарных, а также газовых рефлюксов. В клинических исследованиях доказано, что газовые и слабокислые рефлюксы могут быть причиной возникновения симптомов при неэрозивной и даже эрозивной рефлюксной болезни. Наличие у пациентов щелочного, или билиарного рефлюкса, ассоциируется с высоким риском развития пищевода Барретта.

Во многих крупных эпидемиологических исследованиях обнаружено, что симптомы ГЭРБ могут наблюдаться при различной терапевтической патологии. На сегодняшний день нет четкого ответа, вызывают ли заболевания внутренних органов симптомы ГЭРБ или ГЭРБ провоцирует возникновение той или иной патологии, в частности респираторных симптомов? Однако эпидемиологически четко доказано взаимное отягощение и утяжеление течения заболеваний внутренних органов в сочетании с ГЭРБ. Выявлена связь ожирения с рефлюксной болезнью. У больных ГЭРБ повышенный индекс массы тела связан с более тяжелым течением заболевания, более частым возникновением рефлюкса, развитием более тяжелых форм эзофагита.

Главной стратегией лечения ГЭРБ и пищевода Барретта остается применение мощных антисекреторных препаратов — ингибиторов протонной помпы. Изучается влияние урсодезоксихолевой кислоты на течение ГЭРБ, ассоциированной с билиарным рефлюксом.

В последние годы внимание гастроэнтерологов привлекает новая патология — первичный эозинофильный эзофагит. Впервые данное заболевание было описано в 1978 году, а в отдельную нозологическую форму выделено в 1993 году. На сегодняшний день это малоизученная патология. Известно, что заболевание чаще возникает у детей и мужчин молодого возраста. Эндоскопические изменения, в отличие от таковых при ГЭРБ, наблюдаются в проксимальных отделах пищевода. Морфологическим эквивалентом этой патологии является эозинофильная инфильтрация многослойного плоского эпителия пищевода. В

основе данной патологии, по-видимому, лежат нарушение иммунных механизмов, аллергические реакции. Выявлено повышение уровней IgE, IL-5, TNF- α , эотаксина-3 у больных с эозинофильным эзофагитом, что может служить надежным маркером данной патологии и оценки активности эзофагита. Методы лечения не разработаны. Изучают влияние элиминационной диеты, кортикостероидов на течение эозинофильного эзофагита.

Заболевания желудка

В области заболеваний желудка углубленно изучены вопросы этиопатогенеза наиболее распространенных заболеваний — хронических гастритов, язвенной болезни, некоторых видов лимфом и рака. На этой основе разработаны и внедрены в клиническую практику новые методы диагностики и лечения.

С открытием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) коренным образом изменился взгляд на этиопатогенез гастродуоденальных заболеваний. Не вызывает сомнений этиопатогенетическая связь инфекции *H. pylori* с хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка.

Существуют надежные эпидемиологические доказательства тесной связи между инфицированием *H. pylori* и развитием рака желудка. У больных, инфицированных *H. pylori*, рак желудка встречается в 4–6 раз чаще, чем у неинфицированных. *H. pylori* зарегистрирован Международным агентством по изучению рака в качестве канцерогена первого ряда, а хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, рассматривают как предопухолевую патологию. А стратегией канцерпревенции считают полную эрадикацию бактерии *H. pylori* у пациентов с хроническим атрофическим гастритом.

В последние годы в гастроэнтерологии сформировался новый раздел — онкогастроэнтерология. Основной его задачей стало изучение предраковых заболеваний органов пищеварения. Выделение этого раздела обусловлено ростом частоты и распространенности злокачественных опухолей пищеварительной системы. На сегодняшний день, например, в пятерке самых частых локализаций злокачественных опухолей оказались колоректальный рак и рак желудка, рак поджелудочной железы.

Совершенствуются методы диагностики заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. В некоторых клиниках успешно применяют метод эндоскопического ультразвукового исследования с последующей компьютерной обработкой полученных результатов, который позволяет определить толщину и структуру отдельных

участков слизистого, подслизистого и мышечно-го слоев пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Продолжают совершенствоваться методы капсульной эндоскопии с применением улучшенных, с высокой разрешающей способностью и безопасных для пациента видеоустройств. Последним достижением в области инструментальной диагностики патологии органов гастродуоденальной зоны явилось создание так называемой виртуальной эзофагогастроскопии с использованием компьютерной томографии и реконструкции пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Этот метод дает возможность для визуального осмотра слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного канала у пациентов, которым противопоказан обычный эндоскопический метод исследования.

Предложен неинвазивный метод иммуноферментного анализа при помощи тестовой панели («Гастропанель»), который по анализу крови позволяет судить о функциональном состоянии слизистой оболочки желудка. В основе такой диагностики лежит определение уровней пепсиногена-I, пепсиногена-II, гастрин-17 и антител к *H. pylori* в сыворотке крови. Уровни гастрин-17 и пепсиногена I, пепсиногена II в сыворотке крови являются биомаркерами морфологического состояния слизистой оболочки желудка. Снижение концентрации гастрин-17 в сыворотке крови свидетельствует об уменьшении секреторных G-клеток, а следовательно, об атрофии антрального отдела желудка. Маркерами атрофических изменений в теле желудка являются пепсиноген-I, пепсиноген-II. При атрофии в теле желудка концентрация данных биомаркеров в крови снижается. Этот новый метод неинвазивный, безопасный и удобный для пациента.

Разработано множество методов обнаружения *H. pylori* — как прямых, так и косвенных, инвазивных и неинвазивных, из различных сред организма. Наиболее чувствительна идентификация *H. pylori* иммуноцитохимическим методом с моноклональными антителами и комплексом авидин-биотин-пероксидаза, который окрашивает избирательно только *H. pylori*. Описан метод выявления *H. pylori* путем гибридизации ДНК в обычных парафиновых срезах и доказана его чувствительность и специфичность. Важно, что данный метод позволяет дифференцировать различные штаммы *H. pylori*, выяснить природу рецидивов *H. pylori*-инфекции после ее успешной эрадикации, в частности, установить, идет речь о реинфекции или о размножении сохранившейся *H. pylori*. Быстрым и неинвазивным методом выявления служит дыхательный тест, основанный на определении концентрации меченого углеро-

да в выдыхаемом воздухе. Чувствительность метода — 100 %, специфичность — 92 %, в связи с чем он был признан «золотым стандартом» в диагностике *H. pylori*. Новым методом выявления *H. pylori* следует считать определение радионуклида ^{15}N в моче после приема внутрь мочевины (3 мг/кг микробных тел), меченой ^{15}N . Чувствительность метода — 96 %, специфичность — 100 % (A.F. Cutler и соавт., 1995). Новый метод неинвазивной диагностики *H. pylori* — недавно разработанная методика определения антигена *H. pylori* в кале. Метод прост в использовании, может быть применен в амбулаторных условиях. Преимуществом метода перед другими является возможность определения антигена возбудителя, поэтому с успехом может быть применен для диагностики эрадикации *H. pylori* после антихеликобактерной терапии.

Лечение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, претерпело большие изменения за последние годы. По современным представлениям, оно предусматривает обязательное использование комбинированных схем лечения ингибиторов протонной помпы с антибактериальными препаратами. Подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori* формировались на протяжении последних 10 лет. Рекомендации по этим вопросам сформулированы на Маастрихтской конференции в 1996 году и пересмотрены в 2000 году. Большинство из них обсуждали и во время других консенсусных конференций в разных регионах мира. На сегодняшний день основным регламентирующим документом, определяющим тактику обследования и лечения пациентов с *H. pylori*-инфекцией, является согласительный документ Маастрихтский консенсус III, принятый Европейской группой по исследованию *H. pylori* в 2005 году.

Рекомендованным лечением первой линии остаются схемы тройной терапии, которые включают ИПП, кларитромицин и амоксициллин, если в регионе первичная стойкость к кларитромицину не превышает 20 %. Согласовано, что замена амоксициллина метронидазолом имеет некоторые преимущества, и она целесообразна в регионах, где стойкость к метронидазолу случается реже, чем в 40 % случаев. Также достигнуто соглашение, что 14-суточная терапия обеспечивает несколько более высокую частоту успеха, чем 7-суточная, однако в большинстве стран она нецелесообразна с точки зрения «стоимость/эффективность». Другим вариантом адаптации терапии первой линии к условиям разных регионов является изменение дозирования. Еще одним дополнением к положениям консенсуса Маастрихт II (2000) является приемлемость квад-

ротерапии с препаратами висмута как альтернативной схемы первой линии. Квадротерапия на основе препаратов висмута остается также наилучшим выбором как терапия второй линии. Если нельзя назначать препараты висмута, рекомендуют тройную терапию, которая включает ИПП, амоксициллин (или тетрациклин) и метронидазол. Как и предлагалось раньше, лечение после неудачи двух курсов терапии должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам. В качестве альтернативных схем предложена так называемая терапия спасения, которая подразумевает следующие комбинации и сроки лечения: ИПП и амоксициллин в высокой дозе (до 3 г/сут), длительность до 10–14 сут; ИПП, амоксициллин, рифамбутин (левофлоксацин) в течение 7–10 сут; ИПП, препарат висмута, тетрациклин, фуразолидон, срок лечения — 7 сут.

Для повышения эффективности антихеликобактерной терапии и минимизации побочных эффектов продолжается поиск новых режимов антихеликобактерной терапии. Одним из таких режимов является последовательная терапия. Отличительной чертой предлагаемой схемы является последовательное, а не совместное назначение антибиотиков. Первые исследования по применению 10-суточных последовательных курсов терапии показали высокую эффективность, не уступающую квадротерапии и 14-суточной тройной терапии. Кроме того, такая терапия не сопровождается высокой частотой побочных эффектов и низким комплаенсом, присущими квадротерапии.

Изучается возможность применения других стратегий антихеликобактерного лечения. В частности, применения так называемой новой стратегии эрадикации, получившей название «DANCE-стратегия» (Different Antibiotics No Culture Eradicating). Она подразумевает проведение эрадикационной терапии после нескольких неудачных курсов без выделения культуры хеликобактерий и определения чувствительности к антибиотикам при условии обязательного применения в схеме эрадикации нескольких антибактериальных средств. Назначение пробиотиков рассматривают в качестве перспективных средств, способствующих улучшению показателей эрадикации и уменьшающих количество побочных эффектов.

Пересмотрены критерии диагностики и подходы к лечению функциональных болезней. Международная группа экспертов по клиническим испытаниям пересмотрела доступные доказательства и с учетом рекомендаций Римского консенсуса III предложила новую классификацию

функциональной диспепсии. Для использования в практической работе сформулировано следующее определение функциональной диспепсии: симптомы, относящиеся к гастродуоденальной области, при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления. С учетом патофизиологического механизма выделены два новых варианта: 1) диспептические симптомы, вызываемые приемом пищи, — постпрандиальный дистресс-синдром; 2) синдром эпигастральной боли, или эпигастральный болевой синдром. При лечении функциональной диспепсии сохраняют значение антисекреторные препараты — антагонисты H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы. По-прежнему отмечается целесообразность назначения прокинетики. Рекомендуют эрадикационную терапию при сопутствующей хеликобактерной инфекции, хотя эффективность такого лечения не соответствует ожиданиям.

Хроническое рецидивирующее течение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с чередованием периодов обострения и ремиссии, развитием внекишечных проявлений и осложнений основного заболевания побуждает к дальнейшему изучению предрасполагающих и провоцирующих факторов развития болезни. Особое внимание уделяют исследованию факторов окружающей среды, особенностям питания, генетической предрасположенности.

Хотя конкретная инфекционная причина ВЗК не установлена, текущие клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об утрате толерантности к нормальной микрофлоре при развитии хронического воспаления в кишечнике. С помощью экспериментальных моделей ВЗК у животных получены данные о роли резидентных бактерий в этиологии ВЗК. Независимо от того, один или несколько генетических дефектов при различных моделях этих заболеваний у животных, фенотипические проявления воспаления возникают только при нормальной микрофлоре, а у стерильных животных картина, аналогичная ВЗК, не развивается. Примечательно, что у некоторых экспериментальных животных эффективны антибиотики. В клинических исследованиях у больных ВЗК количество бактерий в слизистой оболочке оказалось больше, чем в контроле без воспаления и при воспалении другой природы. При болезни Крона в качестве доминирующего антигена выделен флагеллин — белок непатогенных бактерий, что подразумевает возможное TLR5-зависимое распознавание флагеллина в иммунном ответе на нормальную микрофлору, наблюдаемую при ВЗК. Кроме того,

имеются публикации об эффективности антибиотиков и пробиотиков у больных ВЗК.

Патофизиологическая роль взаимодействия бактерий и слизистой оболочки подчеркивается большим количеством данных о связи между генетическими нарушениями и предрасположенностью к ВЗК. В частности, установлена четкая корреляция между болезнью Крона и мутациями гена CARD15, кодирующего NOD2, а также некоторым полиморфизмом toll-подобных рецепторов (TLR). Это подразумевает роль дисфункции образраспознающих рецепторов (OPR) и нарушенного восприятия бактерий в патогенезе ВЗК. Обследование пациентов на наличие полиморфных вариантов генов TNF- α и NOD2/CARD15 в рутинной клинической практике могло бы сыграть роль не только прогностического критерия генетического риска развития болезни Крона при клинической симптоматике, но и маркера возможного неблагоприятного течения заболевания на досимптоматическом этапе.

Продолжается изучение диагностической ценности серологических маркеров ВЗК. Многочисленные исследования продемонстрировали, что маркером ЯК являются pANCA (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела), которые обнаруживают более чем у 70 % пациентов ЯК и лишь у 6–15 % больных БК. Маркером БК являются антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Исследования S. Vermeire (2008) с помощью новой панели серологических маркеров, включающей определение ASCA, ламинарибиозида, хитобиозида, маннобиозида, продемонстрировали связь между количеством и степенью иммунологических реакций на различные антигены и тяжестью заболевания. Повышение указанных маркеров ассоциировалось с осложненным течением заболевания и более высокой частотой применения абдоминальной хирургии в связи с болезнью Крона. Однако для определения предикторной функции серологических маркеров необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Перспективным направлением диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных расстройств кишечника является определение неинвазивных маркеров воспаления кишечника, в частности, кальпротектина, лактоферина эластазы полиморфнонуклеарных нейтрофилов в фекалиях.

В исследовании J. Langhorst и соавторов (2008) продемонстрировано, что в зависимости от уровня фекальных маркеров (лактоферина, кальпротектина и эластазы полиморфнонуклеарных нейтрофилов) возможно проведение диф-

ференциальной диагностики между активным и неактивным воспалительным заболеванием кишечника, а также СРК. Для оценки активности БК на основе результатов эндоскопического исследования более чувствительными суррогатными маркерами, чем индекс активности болезни Крона или С-реактивный протеин, являются кальпротектин и лактоферин фекалий. Доказано, что эти маркеры являются полезным методом установления активности БК.

У пациентов с ВЗК высокие уровни кальпротектина в кале ассоциируются с рецидивом — такие результаты получили итальянские ученые у 162 пациентов с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Уровни кальпротектина более 130 мг/кг в кале показали 68 % чувствительность и 67 % специфичность в прогнозировании вероятности рецидива. У пациентов с НЯК средние уровни кальпротектина (но не СОЭ и С-реактивного белка) были значительно выше во время рецидива по сравнению с периодами ремиссии. В группе БК предиктором рецидива было одновременное повышение всех трех маркеров.

Достижения в изучении состояния иммунной системы при инфекционных воспалительных заболеваниях кишечника, а также в области биоинженерии, привели к разработке новых концепций в области средств терапии, избирательно действующих практически на каждый патофизиологический механизм воспалительного процесса.

Существенным прогрессом в этой области являются появление и широкое внедрение новых биологических препаратов — антител к TNF- α . Инфликсимаб — химерные антитела к TNF- α — активно применяют для индукционной и поддерживающей терапии как при БК, так и при НЯК. Кроме инфликсимаба, при БК оказались эффективными гуманизированные антитела к рецепторам TNF- α — адалимумаб и цертолизумаб пегол. В то же время этанерцепт и онерцепт оказались недостаточно эффективными при индукционной и поддерживающей терапии для сохранения ремиссии у больных БК.

Изучают модулирующее действие на воспалительный процесс при ВЗК других важных цитокинов, в частности, гуманизированных антител к гаммаинтерферону (фонтотлизумаб), антитела к IL-12 и IL-23. Препараты у пациентов с активной формой БК обеспечивают клинически значимый благоприятный эффект.

Активно разрабатывают препараты, блокирующие миграцию и адгезию клеток воспаления. Препарат «Натализумаб» — блокатор α_4 -интегрина — продемонстрировал достаточную эффективность в индукции ремиссии у пациентов с

активной БК. В исследовании II фазы по применению блокатора $\alpha_4\beta_7$ -интегрина (MLN02) была доказана эффективность препарата у пациентов с активной формой НЯК.

Помимо воздействия на воспалительную реакцию в слизистой оболочке кишечника при ВЗК, обсуждают терапевтические меры, направленные на микробную составляющую.

Результаты клинических исследований пробиотиков у больных с НЯК демонстрируют клиническое и эндоскопическое улучшение, а также снижение экспрессии провоспалительных цитокинов под влиянием пробиотиков. В нескольких контролируемых исследованиях отмечена эффективность пробиотиков в качестве средств поддерживающей терапии при НЯК. Непатогенные *E. coli* (штамм Nissle 1917) в поддержании ремиссии были сопоставимы по эффективности с месалазином. Комбинированный препарат VSL-3 при назначении в очень высоких дозах в течение 6 нед индуцировал ремиссию у 77 % пациентов с активным легким или среднетяжелым НЯК. В других исследованиях продемонстрирована эффективность *Lactobacillus GG* в поддержании ремиссии у таких больных. Частота рецидива через 6 и 12 мес не отличалась в группах, получавших *Lactobacillus GG*, 5-аминосалициловую кислоту или их комбинацию.

У больных с тяжелыми ВЗК применение трансгенных или искусственно сконструированных пробиотиков может оказаться принципиально новым методом целенаправленной доставки противовоспалительных молекул к воспаленной слизистой оболочке. Дальнейшие исследования физиологических взаимодействий со сложной системой передачи сигнала, включающей клетки слизистой оболочки кишечника, нормальную микрофлору и лиганды, должны привести к оптимальному использованию пробиотиков для уменьшения воспаления не только при ВЗК, но, возможно, и при других болезнях кишечника.

Этиология функциональных расстройств кишечника связана с генетически детерминированной неадекватной реакцией на стрессы и отклонениями в иммунном ответе на кишечные инфекции. Подтверждением служат обнаруженные на молекулярном уровне изменения секреции интерлейкинов и нейротрансмиттеров в стенке кишки и в регуляторных центрах у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Этим объясняется причина нарушения функции органа на молекулярном уровне.

Связь нарушений моторики кишки у больных СРК с психоэмоциональными факторами в настоящее время объясняют генетически детерми-

рованным снижением секреции противовоспалительного интерлейкина-10 в слизистой оболочке кишки в присутствии серотонина. В результате изменяется ответ слизистой оболочки на воздействие нейротрансмиттера 5-гидрокситриптамина (5-НТ), или серотонина, и α -адренорецепторов. С генетическими особенностями больных СРК с депрессией и немотивированными страхами А. Caspi и соавторы [6] связывают и неадекватный ответ гипоталамо-адреналовой системы на стрессы.

При СРК нервы и мышечные волокна кишки обладают повышенной чувствительностью. Так, у пациентов с СРК простой прием пищи может вызвать значительное усиление сократительной активности кишечника, которая приводит к развитию колик, позывов к дефекации, а часто и диареи во время еды или сразу же после нее. Нервы, иннервирующие толстую кишку, при данном расстройстве излишне чувствительны.

Одной из причин нарушения чувствительности может служить воспаление слизистой оболочки вследствие перенесенной ранее острой кишечной инфекции (ОКИ). Воспаление вызывает дегрануляцию тучных клеток вблизи энтеринных сплетений, увеличение продукции серотонина и провоспалительных цитокинов. В результате повышается висцеральная чувствительность слизистой оболочки.

Хотя развитие висцеральных болевых ощущений является важным защитным механизмом, позволяющим выявить угрожающие жизни заболевания, гиперчувствительность нервных окончаний приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов и может являться одним из ключевых факторов патогенеза абдоминальной и грудной боли при функциональных заболеваниях кишечника. Понимание молекулярных процессов снижения порога чувствительности периферических висцеральных ноцицепторов в экспериментальных исследованиях на животных может помочь найти и идентифицировать ключевые медиаторы таких нарушений. В исследованиях А. Акбар (2009) показано, что висцеральная гиперчувствительность включает ряд механизмов взаимодействия между эпителиальными иммунными клетками и нейронами. Анализ ряда исследований, в которых принимали участие пациенты с СРК, показал, что у большинства больных с СРК наблюдалось нарушение регуляции между головным мозгом и кишечником на спинальном уровне при участии центральных и периферических факторов.

Неудовлетворенность результатами терапии функциональных кишечных расстройств объясняется симптоматическим подходом к лечению

таких больных. Точкой приложения фармакологических средств должен быть не только и не столько орган-мишень (кишечник); необходимо воздействие на регуляторные центры оси кора — подкорка — кишка. Поэтому перспективным является более широкое внедрение в практику достижений в области терапии неврозов, в частности, трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Потенциальными мишенями таргетной терапии СРК могут выступать рецепторы TPRV1, потенциалзависимые натриевые каналы, кислоточувствительные ионные каналы, рецепторы PAR2 (активизирующие протеиназу), простагландины, тахикининовые адренорецепторы, а также каннабиоидные и 5HT₃-рецепторы.

Всеулучшающееся понимание роли нейротрансмиттеров и гастроинтестинальных гормонов в регуляции функций кишечника создает уверенность в том, что стратегия лечения больных с СРК будет базироваться на создании новых регуляторов моторики кишечника. Уже установлено, что антагонисты рецепторов холецистокинина, нейрокинина, периферические агонисты опиатных рецепторов, агонисты α_2 -адренергических рецепторов и антагонисты m₃-рецепторов могут уменьшать висцеральную чувствительность и восстанавливать моторику кишки. Появление на фармацевтическом рынке Украины современных прокинетиических препаратов, стимулирующих моторику всех отделов пищеварительного канала (мосаприда, итаприда гидрохлорида), а также агонистов 5HT₄-рецепторов серотонина (тегасерода малеата) внушают определенный оптимизм.

Альтернативное направление в терапии СРК — применение препаратов, нормализующих состав микрофлоры кишечника. Недавно установлено, что бутириновая кислота и другие жирные кислоты с короткой цепью, синтезируемые кишечной микрофлорой в процессе метаболизма продуктов функционального питания, участвуют в дифференциации энтероцитов и колоноцитов [18]. Поэтому не исключено, что положительное влияние пробиотиков объясняется улучшением функции эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника. Согласно результатам клинических исследований, пробиотики продемонстрировали хорошую эффективность по сравнению с плацебо в снижении повышенного газообразования, уменьшении абдоминальной боли, улучшении общего самочувствия пациентов.

Эксперты Всемирного гастроэнтерологического общества указывают, что при лечении СРК предпочтительно назначать пробиотики, содержащие бифидобактерии.

Можно надеяться, что по мере уточнения основ этиологии и патогенеза ФРК необходимость в синдромном подходе к их диагностике и терапии будет уменьшаться.

Особое внимание уделяют вопросам диагностики целиакии. В соответствии с общепринятыми рекомендациями Всемирной ассоциации гастроэнтерологов диагностика данного заболевания основывается на позитивных результатах серологического скрининга и морфологического анализа биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Учитывая определенные трудности в проведении энтеробиопсии и интерпретации данных морфологического анализа слизистой оболочки тонкой кишки, в большинстве случаев определение специфических серологических биомаркеров целиакии в диагностических титрах является основополагающим для установления диагноза и назначения лечения. В мировой научной литературе все чаще обсуждают возможности диагностики целиакии только на основе получения положительных результатов серодиагностики. Определение титра антител к глиадину (АГА), ранее использовавшееся для выявления целиакии, в настоящее время утратило свою диагностическую значимость, поскольку чувствительность и специфичность метода недостаточно высока, особенно в случаях атипичного или латентного течения заболевания. Стандартным лабораторным тестом для серологического скрининга признаны антитела к тканевой трансглутаминазе (ТТГ), чувствительность и специфичность которых достигают 95–98 %. Однако в сложных диагностических случаях, в частности у маленьких детей, больных с герпетиформным дерматитом Дюринга, у пациентов с дефицитом IgA диагностические возможности стандартных серологических методов ограничены. Поэтому в качестве перспективного метода диагностики глютенной энтеропатии является определение в сыворотке крови антител к дезаминированным пептидам глиадина и тканевой трансглутаминазы человека классов IgA и IgG (ДПГ/чТТГ IgA и IgG). Результаты исследований E. Sugai, P. Collin свидетельствуют о том, что антитела к дезаминированным пептидам глиадина имеют большую диагностическую ценность при целиакии, чем стандартные антиглиадиновые антитела или антитела к тканевой трансглутаминазе. По данным D. Agardh, S. Niveloni, E. Sugai (2007), чувствительность метода достигает 100 %. Несомненно, позитивные результаты ИФА с использованием ДПГ/чТТГ IgA и IgG в случае невозможности проведения морфологического анализа структуры слизистой оболочки

тонкой кишки могут быть основанием для назначения специфического лечения.

В качестве альтернативного метода скрининга целиакии, особенно у детей, может быть использовано определение экскреции метаболитов азота оксида в моче после проведения провокационной пробы с глютеном. Принцип метода основан на том, что у нелеченных больных целиакией в плазме крови и в моче повышена концентрация нитритов и нитратов. Индукция NO-синтеза происходит под влиянием γ -интерферона и прекращается, как только применяют безглютеновую диету. Ректальное введение глютена приводит к повышению индуцированной NO-синтезы уже в течение нескольких часов.

В плане подходов к лечению заболевания обсуждают вопросы обоснованности ежедневного назначения пациентам с целиакией витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты. Известно, что у пациентов с целиакией повышается риск дефицита различных нутриентов, в том числе фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Также у больных с впервые установленным диагнозом целиакии значительно чаще, чем в популяции, встречается гомоцистеинемия. В исследовании М. Hadithi (2009), целью которого было изучение влияния ежедневного приема витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты на уровень гомоцистеина при целиакии, показано, что, помимо снижения гомоцистеинемии, прием витаминных препаратов сопровождался протективным эффектом в отношении развития ворсинчатой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки независимо от полиморфизма 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. При рефрактерной глютеневой энтеропатии доказанной эффективностью обладает топический кортикостероид будесонид.

Одной из актуальных проблем гастроэнтерологии является патология поджелудочной железы. До сих пор, несмотря на многочисленные исследования, смертность от острого панкреатита остается высокой, лечение хронического панкреатита разочаровывает, терапия муковисцидоза сводится к симптоматической, а рак поджелудочной железы — фатальное заболевание. Малоуспешны диагностика и лечение «маленьких гигантов» поджелудочной железы — нейроэндокринных опухолей.

Клиническая панкреатология является одним из наиболее динамично развивающихся и вместе с тем сложных разделов гастроэнтерологии, привлекающих пристальное внимание специалистов. Данное обстоятельство в числе других причин объясняется всевозрастающим представительством и широкой распространенностью патологии поджелудочной железы в популяции, труд-

ностями выявления и идентификации тех или иных механизмов формирования характерных для заболевания синдромов, а также сложностями в выборе оптимальной схемы лечения. Это подтверждается ежегодным появлением большого количества научных работ, посвященных внедрению новых схем терапии или расширению показаний к использованию лекарственных препаратов для лечения хронического панкреатита.

В последнее время частота заболеваний поджелудочной железы, их распространенность резко возросли во всем мире. В Украине, например, эта патология имела наибольший темп прироста заболеваемости среди всех заболеваний органов пищеварения — 104,6 %, достигая в некоторых областях 200—290 на 100 тысяч населения (Ю.А. Филиппов и соавт., 2008). Заболевания поджелудочной железы являются одной из основных причин инвалидизации гастроэнтерологических больных.

Из-за сложной диагностики (из сотни лабораторных тестов ни один не является полностью удовлетворительным) лечение заболеваний поджелудочной железы редко начинают своевременно. Отсюда высокие частота инвалидизации, развития осложнений, летальность. Так, частота диагностических ошибок при хроническом панкреатите достигает 45 %. Причины этого связаны прежде всего с неспецифичностью и разнообразием клинических проявлений, забрюшинным расположением поджелудочной железы, что препятствует ее визуализации и морфологическому исследованию, тесные топографические и функциональные взаимоотношения поджелудочной железы с другими органами (причем по отношению к поджелудочной железе соседними органами следует считать не только желудок, двенадцатиперстную кишку, поперечную ободочную кишку и ее селезеночный угол, но и левую почку, селезенку). Кроме того, большие компенсаторные возможности поджелудочной железы способствуют тому, что ее функциональные тесты длительно сохраняют нормальные показатели. Частое развитие панкреатита как вторичного заболевания — результат, следствие другой патологии, чаще органов пищеварения. При этом нередко тактика ведения пациента не меняется, если врач не обратил внимания на изменение характера, времени возникновения боли, не провел панкреатических тестов. Лечение панкреатитов представляет сложную задачу для терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов. Это связано с недостаточными знаниями об этиологии, патогенезе воспаления поджелудочной железы с нередкими не только местными, но и системными проявлениями. Кроме того, поджелудочная железа

плохо пропускает в паренхиму лекарственные средства (из-за этого возникают особые сложности при выборе антибактериальных препаратов). Даже симптоматическое лечение панкреатитов оказывается недостаточно эффективным. Ведь одно из самых тяжелых проявлений — болевой синдром — может быть обусловлено целым рядом механизмов.

В последнее время появились новые взгляды на этиопатогенез хронического панкреатита, выдвинуты новые концепции фиброгенеза при этом заболевании. Это гипотезы первичного поражения протока и «сигнального» приступа острого панкреатита. Гипотеза первичного поражения протока характеризует изменения, которые возникают при аутоиммунном хроническом панкреатите. У больных с неалкогольным хроническим панкреатитом с расширенным протоком поджелудочной железы первичным патогенетическим признаком, который приводит к деструкции стенки протока, является иммунная атака на протоковый эпителий, которая приводит к воспалению и образованию стриктур панкреатического протока. Иммунная атака является результатом действия генетически обусловленного или приобретенного антигена к эпителию протока. Аутоиммунный хронический панкреатит — заболевание, которое первично поражает проток аналогично первичному склерозирующему холангиту. Эту гипотезу подтверждают схожесть гистологических и рентгенологических изменений при этих заболеваниях и выявление у больных хроническим панкреатитом антител к карбонатгидразам 1 и 2 (оба фермента есть в протоковом эпителии, что подтверждает возможную иммунную природу поражения).

Гипотеза сигнальной атаки острого панкреатита состоит в нерегулированной активности трипсина, которая возникает под действием алкоголя, оксидативного стресса на панкреатические ацинусы. В ответ на это возникает массивная воспалительная реакция, при которой нейтрофилы, лимфоциты, а также цитокины активизируют звездчатые клетки, что было продемонстрировано в эксперименте. Это в свою очередь приводит к росту клеток мезенхимального происхождения и усиливает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса — коллагена, фибронектина и протеогликана.

Недавно проведенные исследования указывают на участие хемокинов. При панкреатите средней степени тяжести в поджелудочной железе экспрессируется протеин хемотаксиса моноцитов-1 — мессенджер мРНК в центроацинарных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, макрофагах, Т-лимфоцитах. При тяжелом течении

хронического панкреатита в центроацинарных клетках выявляют IL-8 и ядерный антиген мРНК — ENA-78.

Стремительное развитие новых компьютерных технологий заставляет пересмотреть значение ультразвуковых методов в выявлении заболеваний поджелудочной железы. Это стало возможным благодаря внедрению в практику таких технологий, как нативная и эхоконтрастная гармоника, трехмерная эхография, адаптивный колорайзинг, ультразвуковая ангиография. Эти технологии обеспечивают очень высокую пространственную и контрастную разрешающую способность ультразвукового исследования, позволяют неинвазивно получать четкие топографически ориентированные изображения сосудов самого различного калибра.

Компьютерная томография стала одним из главных методов диагностики заболеваний поджелудочной железы. Внутривенное болюсное контрастирование позволяет решить многие вопросы, связанные с изменениями структуры железы при хроническом панкреатите их причинами. Благодаря компьютерной томографии удается диагностировать и формирующиеся постнекротические кисты, так как образующая их капсула активно накапливает контрастный препарат. С уточняющей целью могут быть применены эндоскопическая ультрасоноскопия, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография.

Критерии лучевой диагностики хронического панкреатита и постнекротических кист довольно хорошо изучены и уточняются по мере совершенствования ультразвуковых, компьютерно-томографических и магнитно-резонансных приборов. Несмотря на наличие критериев, до сих пор актуален вопрос дифференциации кистозной опухоли и постнекротической кисты железы, вследствие чего необходимо уточнять и выявлять причины диагностических ошибок.

Ретроградная панкреатохолангиография является одним из ведущих методов диагностики, позволяющим уточнить состояние желчного пузыря, поджелудочной железы и их выводных протоков. Проведение такой диагностической процедуры стало возможным при появлении специальных дуоденоскопов с боковым расположением оптики. Ретроградная панкреатохолангиография — сложное в техническом плане исследование, требующее от эндоскописта высокой точности и аккуратности. Включение в арсенал папиллосфинктеротомии позволяет не только проводить диагностические исследования, но и выполнять эндоскопические операции, избавляющие от тяжелых полостных операций.

Актуальные вопросы панкреатологии были рассмотрены и обсуждены на съезде Европейского панкреатического клуба, проведенном совместно с Международной ассоциацией панкреатологов (Лодзь, 2008 год). На съезде были представлены результаты многочисленных исследований, в том числе и экспериментальных, посвященных изучению патологических изменений поджелудочной железы. Часть сообщений представляла собой наблюдения генетиков, биохимиков, иммунологов, патоморфологов, патофизиологов.

Значительное внимание было уделено результатам исследований рака поджелудочной железы. Было отмечено, что общепринятые методы диагностики и лечения, включая хирургические и химиотерапевтические, пока не позволяют полностью решить эту проблему. Была высказана гипотеза, согласно которой лишь исследования, проведенные на биомолекулярном уровне, возможно, позволят подойти к решению этой проблемы.

Отмечена роль лимфаденэктомии у больных раком поджелудочной железы. Значительное внимание было уделено ведению больных после основного курса лечения рака поджелудочной железы, улучшению качества их жизни, особенно после хирургического вмешательства. Были рассмотрены и отдаленные функциональные результаты лечения больных после панкреатикодуоденостомии с панкреатической инвагинацией.

В экспериментах была показана возможность воспроизведения карциномы поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита у специальной линии крыс. Показано, что с помощью нового метода мониторинга непосредственно *in vitro* можно проводить наблюдение за клетками карциномы поджелудочной железы, влияя на их развитие, с помощью препаратов, подавляющих или стимулирующих рост опухолевых клеток.

Ведущие панкреатологи мира в процессе обсуждения пришли к выводу, что панкреатит представляет собой мультифакторное заболевание, при котором остается окончательно неясным механизм появления и развития деструктивных процессов в поджелудочной железе. Было представлено несколько моделей воспроизведения острого панкреатита: имитация так называемых протоковых нарушений, ретроградное введение 3,5 или 5 % раствора таурохолата натрия, желчных кислот, 3-часовое сдавление общего желчного протока, комбинированное воздействие — сдавление поджелудочной железы с введением «Прозерина», что приводило через 24 ч к развитию острого панкреатита, длительная стимуляция секреторной активности ацинарных

клеток холецистокинином или церулином, а также воспроизведения *in vitro* гибели ацинарных клеток при повреждении митохондрий или нарушении иммунного гомеостаза. Был также представлен способ, позволяющий воспроизводить у животных острый панкреатит посредством нарушения микроциркуляции непосредственно в поджелудочной железе, а также посредством нарушения свертывающей системы крови. При этом установлен и существенно важный факт — предварительное введение гепарина предупреждало развитие панкреатита. Был также представлен и оригинальный способ воспроизведения хронического панкреатита у животных посредством канюлирования главного панкреатического протока с последующим ретроградным введением в проток небольших объемов растворов таурохолата натрия или желчных кислот. Этот способ, по наблюдениям автора, дает возможность через несколько суток добиться у подопытных животных развития хронического панкреатита с явлениями склероза и фиброза. Все эти экспериментальные работы позволяют лучше понять механизмы повреждения паренхимы поджелудочной железы и протоковой системы, что в конечном итоге откроет возможности для разработки эффективных методов лечения заболеваний поджелудочной железы.

Терапия хронического алкогольного панкреатита остается одной из наиболее трудных проблем клинической панкреатологии и, несмотря на все усилия, может быть недостаточно эффективной. Доминирующие симптомы в лечении хронического алкогольного панкреатита — абдоминальная боль и синдром мальассимиляции. В последнее время рассматривают возможные варианты купирования болевого абдоминального синдрома и коррекции экзокринной недостаточности функции поджелудочной железы при алкогольном панкреатите с использованием полиферментных препаратов.

Для купирования панкреатогенной абдоминальной боли назначают экзогенные энзимы. Если дефицит экзокринной функции поджелудочной железы, требующий заместительной терапии ферментными препаратами, развивается на поздней стадии хронического панкреатита, то болевой синдром наблюдается уже на ранних этапах воспалительного процесса в поджелудочной железе, что диктует необходимость в назначении данных препаратов максимально рано. Анальгетический эффект экзогенных энзимов связан с высоким содержанием протеаз, в частности трипсина, которые вызывают деструкцию секретина и холецистокинина, синтезирующихся и высвобождающихся в двенадцатиперстной

кишке и резко стимулирующих панкреатическую секрецию. Наличие протеаз в составе ферментных препаратов обеспечивает поджелудочной железе «функциональный покой».

При этом болевой синдром наиболее выражен в дебюте хронического панкреатита, тогда как функциональная недостаточность поджелудочной железы в начале заболевания имеет минимальные симптомы. Вместе с тем по мере фиброобразования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, когда в патологический процесс вовлекается не менее 90 % активно функционирующей паренхимы поджелудочной железы, боль, как правило, стихает, при этом прогрессирует панкреатическая недостаточность. Однако, по мнению М.М. Богера, в этих условиях может отмечаться и усиление болевого панкреатического синдрома, обусловленное метеоризмом, возникающим как за счет снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, так и в результате нарушения моторики и микрофлоры кишечника.

Ключевыми механизмами в инициации и поддержании болевого абдоминального синдрома панкреатического происхождения считают повышение давления внутри панкреатических протоков и их расширение вследствие закупорки конкрементами, непосредственное раздражение болевых рецепторов находящимися вне протоков пищеварительными ферментами, раздражение болевых рецепторов биологически активными веществами, образующимися в очаге воспаления, растяжение капсулы поджелудочной железы вследствие воспалительного отека и/или образования псевдокист, которые могут достигать гигантских размеров, пролонгирование контакта клеточных метаболитов с болевыми рецепторами вследствие разрастания соединительной ткани вокруг очага воспаления.

Кроме локальных, большое значение имеют нейромедиаторные механизмы передачи болевых импульсов, а также психофизиологические аспекты восприятия боли у пациентов, страдающих хроническим панкреатитом. В качестве раздражителей нервных окончаний болевых рецепторов в ткани поджелудочной железы наряду с механическим растяжением и пищеварительными ферментами выступают образующиеся в очаге воспаления биологически активные вещества (гистамин, серотонин, субстанция P, протеинкиназы, азота оксид и др.).

Для купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите используют различные методы: ингибирование панкреатической секреции (аналоги соматостатина, энкефалинов, блокаторы секреции соляной кислоты), спазмо-

литики и анальгетики, ферментные препараты. Известно, что одним из наиболее активных ингибиторов панкреатической секреции (синтеза как ферментов, так и гидрокарбонатов и воды) является соматостатин, действие которого определяется двойным эффектом, опосредованным через рецепторы ацинарных клеток, и подавлением синтеза секретина и холецистокинина. Синтетические аналоги соматостатина угнетают синтез и секрецию панкреатического сока, снижают протоковое давление и эффективно купируют боль, но с учетом необратимости процесса обструкции протокового аппарата скорее являются средством оказания неотложной помощи, нежели могут быть использованы для систематического лечения. Подобным механизмом действия обладают и синтетические аналоги лейцинэнкефалина.

Одним из несомненных достижений последних лет является обоснование принадлежности хронического панкреатита к кислотозависимым формам патологии органов пищеварения. Теоретической базой для данного вывода служат приоритетные в мировом отношении исследования сотрудников лаборатории И.П. Павлова, посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Так, была доказана тесная сопряженность между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку, которая является естественным стимулятором секреторной деятельности поджелудочной железы (секретин и холецистокин-панкреозимин выделяются гормонпродуцирующими клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при поступлении в нее из желудка соляной кислоты). В соответствии с этим, учитывая факт зависимости активности ферментов поджелудочной железы от уровня рН в двенадцатиперстной кишке (в условиях ацидификации последней активность ферментов резко снижается), для создания физиологического покоя органа и купирования боли используют ингибиторы секреции соляной кислоты.

Вместе с тем единого мнения о данном варианте лечения в силу отсутствия как в мире, так и в России соответствующих клинических многоцентровых исследований не существует. Тем не менее в мировой литературе встречается множество работ, показывающих эффективность использования H₂-гистаминоблокаторов (фамотидин) и ингибиторов протонного насоса (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол) при обострении хронического панкреатита, по данным выборочных исследований. Однако необходимо учитывать и тот факт, что ингибиторы секреции соляной кислоты блоки-

руют в основном гуморальный секретинопосредованный путь панкреатической секреции, тогда как вагусная стимуляция выработки ферментов в большей мере сохраняется.

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяют возможности использования ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов поджелудочной железой. Повышенная концентрация ферментных препаратов (прежде всего трипсина) в двенадцатиперстной кишке и других отделах тонкой кишки ведет к снижению выделения холецистокинина, которому отводят значительную роль в стимуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы (продукции ферментов). Ингибирование секреторной функции поджелудочной железы позволяет уменьшить аутолиз, снизить внутрипротоковое давление, обусловленное увеличением объема панкреатического секрета и соответственно — интенсивность болевого синдрома. Использование ферментов поджелудочной железы остается основным методом устранения мальдигестии и мальабсорбции. Анальгетический эффект ферментных препаратов обеспечивается также ускорением эвакуации пищи из желудка, ликвидацией кишечного дисбиоза, ослаблением проявлений вторичного энтерита благодаря уменьшению спастической и дилатационной кишечной боли и снижению активности амилазы в крови и уровней провоспалительных цитокинов, уменьшением объема нутриентов, достигающих подвздошной кишки. Анальгетический эффект ферментных препаратов оптимизируют увеличением их дозы натошак.

Важно отметить, что по результатам ряда зарубежных и отечественных исследований обосновывается, в частности, точка зрения о том, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активизация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя поджелудочной железе и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения.

Для купирования абдоминального болевого синдрома в комплексном лечении используют релаксанты гладких мышц, которые включают несколько групп препаратов. Антихолинэргические средства снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Важно отметить, что сте-

пень релаксации прямо зависит от тонуса парасимпатической нервной системы. Последнее обстоятельство определяет существенные различия индивидуальной эффективности препаратов данной группы.

В последние годы внимание врачебной общности привлечено к функциональным расстройствам в билиарной системе. В значительной степени это связано с тем, что лечение функциональных расстройств оставляет надежду на их излечение и предупреждает или отдаляет более тяжелую в прогностическом отношении органическую патологию (в т. ч. и онкологическую). Оптимизируются диагностические подходы к нарушениям со стороны билиарной системы, расширяется арсенал лекарств, используемых для их терапии. Это обеспечивает возможность выбора наиболее эффективного и безопасного препарата или комбинации лекарственных средств в зависимости от патогенетических особенностей конкретного расстройства.

Функционирование всех отделов билиарной системы и поджелудочной железы строго координирована. Эта координация обеспечивается нервной и гуморальной реакцией. Основным принципом всей регулирующей системы является разноуровневая саморегуляция (в том числе местно вырабатываемыми гормонами и биологически активными веществами). Двигательная иннервация осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системой. Нервные сплетения есть во всех слоях желчевыводящей системы. Чувствительные волокна желчных путей способны воспринимать только растяжение. Что же касается опиоидных пептидов, то регулирующие механизмы их влияния до сих пор не выяснены.

По мере удаления от полости рта участие центрально-рефлекторных влияний уменьшается, а возрастает роль гуморальных механизмов. Гастроинтестинальные гормоны участвуют в регуляции секреции, моторики, всасывания, трофики, высвобождения других регуляторных пептидов, а также оказывают общие эффекты: влияют на обмен веществ, деятельность сердечно-сосудистой и эндокринной систем и пищевое поведение. Выделены и описаны более 40 гормонов этой группы. Перечень гастроинтестинальных гормонов непрерывно пополняется, появление новых гормонов и определение их роли в организме человека открывает новые перспективы в клинической гастроэнтерологии. Большинство новых гормонов получено в чистом виде и установлена их физиологическая роль. Продемонстрированы большая вариабельность структуры этих гормонов, а также разнообразие их функций.

Изучение гастроинтестинальных гормонов стало возможным благодаря введению в практику новых радиоиммунологических и иммуноферментных методов исследования. Так, гормон бомбезин влияет на центральную нервную систему, вызывает сокращение гладких мышц различных органов, в том числе желчного пузыря, регулирует секрецию соляной кислоты. Бомбезиноподобные пептиды играют роль местного рилизинг-фактора для гастроинтестинальных гормонов. Они влияют на выброс гастрина, холецистокинина, инсулина соматостатина и мотилина.

Такой известный гастроинтестинальный гормон, как холецистокинин, образуется в клетках слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и верхних отделов тонкой, но в последнее время появились сведения, что он может продуцироваться и эндокринными клетками подвздошной кишки. Как и другие гастроинтестинальные гормоны, он является нейротрансмиттером. Основной его физиологический эффект — стимуляция секреции ферментов клетками поджелудочной железы, сокращение гладких мышц желчного пузыря и поступление его содержимого в кишечник. Холецистокинин стимулирует высвобождение ряда гормонов (инсулин, панкреатический полипептид, соматостатин, кальцитонин). Последними исследованиями показано, что холецистокинин, глюкагон и бомбезин регулируют формирование и выделение желчи, и действие этих гормонов на механизмы секреции желчи опосредуется системой простагландинов. Холецистокинин является ключевым гормоном, обеспечивающим краткосрочную регуляцию массы тела. Нейроэндокринные свойства гормона позволяют регулировать пищевое поведение человека, включая чувство сытости, что открывает в перспективе возможность контроля массы тела пациентов, так как этот гормон регулирует потребление пищи человеком, поскольку выделяется после еды и подавляет чувство голода.

Известно, что умеренное раздражение блуждающего нерва вызывает координированную активность желчного пузыря и сфинктеров, а сильное — спастическое сокращение с задержкой эвакуации желчи. Раздражение симпатического нерва способствует расслаблению желчного пузыря. Из гастроинтестинальных гормонов максимальный эффект оказывает холецистокинин-панкреазимин, который наряду с сокращением желчного пузыря способствует расслаблению сфинктера Одди. Стимулятором выработки холецистокинин-панкреазимина является жирная пища, а активатором нервных регулирующих воздействий — градиент давления и его изменения.

Основной причиной расстройств ритмической деятельности билиарной системы считаются воспалительные процессы в печени, приводящие к нарушению синтеза желчи, заметному уменьшению давления в протоковой системе и в желчном пузыре, а в связи с этим — к постоянному спастическому сокращению сфинктера Одди.

Дисфункция сфинктера Одди относится не к четко охарактеризованным заболеваниям, а к состояниям с вариабельным взаимоотношением «дисфункция — симптом».

Основная цель лечения больных с дисфункциональными расстройствами билиарного протока состоит в восстановлении нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по билиарным и панкреатическим протокам. В этой связи задачами лечения этих нарушений являются восстановление, а при невозможности — восполнение продукции желчи при развитии хронической билиарной недостаточности, под которой понимают уменьшение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 ч после введения раздражителя. После холецистэктомии практически в обязательном порядке развивается дисфункция сфинктера Одди, так как из системы билиарной системы исключается желчный пузырь. В связи с этим наблюдается также невосполнимая потеря желчных кислот с развитием хронической билиарной недостаточности, которая поддерживает и нарушения пищеварения, и дисфункциональные расстройства. Кроме того, необходимо стимулировать сократительную функцию желчного пузыря (при его недостаточности), снижать сократительную функцию желчного пузыря (при его гиперфункции), восстанавливать тонус сфинктерной системы, давление в двенадцатиперстной кишке (от чего зависит адекватный градиент давления в билиарном протоке). С этой целью продолжается поиск новых лекарственных средств, которые могли бы комплексно влиять на поджелудочную железу и билиарный проток.

Достижения последних лет позволили выделить гепатологию в самостоятельную научно-практическую медицинскую дисциплину. Фундаментальные исследования на клеточно-молекулярном и генетическом уровнях, а также в области вирусологии и иммунологии определяют основные направления развития гепатологии во всем мире.

Основной путь прогрессирования всех хронических заболеваний печени — развитие последовательных стадий фиброза печени с формированием в конечном итоге цирроза и рака печени, что во многом предопределяет плохой жизненный прогноз и короткие сроки выживаемости этой категории больных.

Вряд ли кто-то сегодня поставит под сомнение вопрос о том, что фиброз печени является типичной реакцией при хроническом поражении печени, вызванной множеством причин, включая алкоголь, персистирующие вирусные инфекции и т. д. Конечная стадия фиброза представлена циррозом печени, который проявляется развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензией. Благодаря молекулярным исследованиям последнего десятилетия стало понятно, что фиброгенез — широко распространенный и универсальный процесс, основу которого составляют избыточное накопление протеинов внеклеточного матрикса и повышение активности тканевых коллагеназ, а основным источником последних служат звездчатые клетки печени (ЗКП). Показано, что именно ЗКП регулируют баланс между процессами синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Особое внимание исследователей обращено к биохимическим маркерам фиброза печени — энзимам, ответственным за синтез внеклеточного матрикса, предшественникам зрелых форм коллагена, энзимам, регулирующим деградацию внеклеточного матрикса, профиброгенным цитокинам — трансформирующему фактору роста (TGF- β) и др.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют об обратимости фиброза печени. Спонтанное его разрешение может встречаться после прекращения воздействия на печень повреждающих факторов и успешного лечения соответствующих болезней, являющихся причиной развития фиброза.

Раннее выявление и уточнение стадии фиброза позволяет своевременно назначить терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и не допустить развитие цирроза и рака печени.

Результаты многочисленных исследований позволили обосновать клиническую целесообразность оценки фиброза при хронических заболеваниях печени. Это обусловлено прежде всего тем, что выраженный фиброз влияет на эффективность терапии и его обнаружение может потребовать продления не только сроков лечения, но и увеличения доз препаратов. Определение риска прогрессирования фиброза у тех пациентов, у которых на фоне терапии развиваются нежелательные эффекты, вносит существенные коррективы в дальнейшую тактику ведения пациента, а также приверженность пациента к лечению. Показано, что наличие фиброза печени у пациентов неалкогольным стеатогепатитом позволяет обосновать лекарственную терапию.

К сожалению, результаты фундаментальных исследований в этой области в клинической

практике применяют недостаточно. Однако понимание сути молекулярных основ фиброгенеза дает основания для разработки простых и надежных неинвазивных маркеров фиброза печени, эффективных антифиброзных препаратов для лечения ее хронических заболеваний.

Достижениями последних лет являются результаты международных мультицентровых исследований, которые показали высокодостоверную связь между активностью процессов фиброгенеза и сывороточным уровнем коллагена IV типа, N-терминальным пептидом проколлагена III типа, гиалуроновой кислотой, ТИММП-1. Это, без сомнения, служит серьезным основанием для продолжения исследований в этом направлении и внедрения в терапевтическую практику неинвазивных способов диагностики.

Существенными преимуществами методов неинвазивной диагностики, помимо простоты определения, является возможность проследить за динамикой фиброза и использовать этот способ диагностики в качестве скрининг-метода для пациентов из групп риска, что может осуществляться даже в амбулаторных условиях. Принципиально важно проведение неинвазивной диагностики для своевременного определения ранних стадий фиброза печени, что позволяет в короткие сроки назначить терапию, направленную на предотвращение прогрессирования фиброза.

Разработка неинвазивных методов диагностики фиброза печени в последние годы активно ведется в двух направлениях: 1) определение сывороточных маркеров фиброза (медиаторов фиброгенеза и компонентов экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке крови и косвенных показателей, с учетом которых разработаны дискриминантные шкалы, позволяющие косвенно судить о стадии фиброза); 2) эластометрия печени, проведение которой позволяет оценить наличие фиброза печени посредством генерации вибрационных импульсов и на основании компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза.

Отдел заболеваний печени и пищеварительного канала ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» в течение трех лет занимается усовершенствованием способов неинвазивной диагностики у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на основании определения прямых и непрямых маркеров фиброза печени и сопоставления этих показателей с результатами доплеровских исследований сосудов печени, гемодинамическими показателями кровотока в печени, которые изменяются по мере возникновения блока току крови в результате разрастания фиброзной мембраны вдоль синусоидов.

Актуален вопрос о дальнейшем изучении лекарственных препаратов, показавших в условиях *in vitro* антифибротическое действие. Создание идеального антифиброзного препарата связано с поиском препаратов, способных специфически воздействовать на звездчатые клетки печени. Имеются трудности в разработке препаратов, способных избирательно блокировать процессы фиброгенеза в печени. Это касается прежде всего того, что препарат должен быть пригоден для длительного применения, так как процесс обратного развития фиброза сильно растянут во времени. Подобные требования предъявляют и к препаратам, воздействующим на этиологические факторы, повреждающие печень. Не меньший интерес представляет создание лекарственных препаратов, воздействующих на фиброзные изменения в печени после элиминации этиологического фактора.

Показано, что основным путем воздействия на прогрессирование фиброза печени является блокирование сигналов, инициирующих трансформацию ЗКП в миофибробласты и отложение коллагенов. Медиатором, стимулирующим фиброгенную реакцию ЗКП, является TGF β -1. Предполагается, что влияние на секрецию либо активность TGF β -1 будет тормозить прогрессирование фиброза печени, открывая новые возможности для антифибротического лечения. Недавние экспериментальные исследования подтверждают перспективность данного направления.

Сегодня доказан потенциальный терапевтический эффект на различные звенья фиброгенеза в печени таких веществ, как IL-10, ингибитор TNF- α , антиоксидантов, интерферона- γ (либо интерферона- α), фактор роста гепатоцитов, агонисты PPAR- γ , антагонисты TGF- β 1, PDGF (тромбоцитарного фактора роста), эндотелиновых рецепторов, TIMP (тканевого ингибитора металлопротеиназ — ММП), ММП, азота оксид, ингибиторы АПФ, полигидроксилаз, релаксин.

Результаты последних работ свидетельствуют о том, что эссенциальные фосфолипиды, полученные из соевых бобов, снижают активность формирования алкогольиндуцированного фиброза печени и предотвращают формирование цирроза. Кроме того, эссенциальные фосфолипиды избирательно предотвращают индуцируемое ацетальдегидом отложение коллагена в культуре липоцитов печени (S. Charles). Препараты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени способны снижать сывороточные концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ с одновременным повышением уровня их тканевых ингиби-

торов (Holoman). Более того, результаты окончившегося в 2009 г. многоцентрового исследования показали влияние препаратов УДХК у этой категории пациентов на степень фиброза печени.

Несмотря на то что определены основные эпидемиологические, клинические и морфологические проявления инфекций, обусловленных гепатотропными вирусами, значительная инфицированность населения развивающихся стран вирусами гепатитов В и С определяет эту патологию как одну из ведущих. Отмечено возрастание доли сочетанной инфекции в этиологической структуре вирусных гепатитов (микст-гепатиты). Наряду с уже известными гепатотропными вирусами А, В, С, D, Е были идентифицированы новые вирусы, которые дополнили известный спектр — G, TT, SEN-вирусы. При этом продолжают изучать роль вирусов, которые обладают гепатотропизмом, но не относятся к вирусам гепатита (вирусы герпеса, кори, краснухи, парвовирусы и т. д.). При определенных условиях они способны вызывать развитие гепатита.

Несмотря на все более широкое внедрение в клиническую практику современных методов диагностики вирусных гепатитов с определением генотипа вируса и вирусной нагрузки, остаются неразрешенными ряд вопросов, касающихся их терапии.

Современное лечение хронического вирусного гепатита С (ХВГ-С) представляет собой комбинированную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином в сроки, определяемые генотипом вируса, что базируется на рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), в основу которых положены результаты рандомизированных контролируемых исследований на рубеже XXI века. Эффективность противовирусной терапии далека от совершенства, тем не менее она имеет существенные преимущества по сравнению с теми результатами лечения, которые были получены при монотерапии интерферонами. Особенно это касается категории «трудных» пациентов — с 1 и 4 генотипами вируса С.

Особое внимание в последние годы уделяют факторам, которые могут изменить эффективность лечения. Их разделили на модифицируемые и немодифицируемые. К последним можно отнести генотип вируса, вирусную нагрузку, которая меняется в течение болезни, коинфекцию ВИЧ, расовую и половую принадлежность, активность воспаления в печени, массу тела, выраженность стеатоза печени, а также приверженность к лечению. Однако существуют и модифицируемые факторы, которые возникают в про-

цессе лечения, учет которых позволяет улучшить конечный результат лечения. Прежде всего это вирусная кинетика под действием комбинированной терапии. Речь идет о достижении вирусологического ответа, который может быть быстрым, ранним и устойчивым. Конечной целью терапии является достижение устойчивого вирусологического ответа.

Часто в процессе лечения ХВГ-С приходится сталкиваться с нейтро-, тромбоцитопенией и анемией на фоне комбинированной терапии, которые возникают одновременно или следуют друг за другом в зависимости от сроков терапии. Это приводит к тому, что приходится корректировать дозы пегилированного интерферона и прием рибавирина, опираясь на показатели вирусной кинетики, что позволяет выбрать индивидуальный режим лечения, при котором достигается максимальная эффективность у конкретного больного с минимально возможными затратами. Предполагают, что такая индивидуализация лечения способствует повышению частоты устойчивого вирусологического ответа.

Продолжают исследования по созданию новых лекарственных средств для лечения ХВГ-С, которые очертили спектр перспективных препаратов — селективных противовирусных препаратов — ингибиторов протеазы и полимеразы НСV. Понятно, что в обозримом будущем их будут применять в комбинации с пегилированными интерферонами и рибавирином, что обусловлено быстро развивающейся у вируса резистентностью к селективным противовирусным препаратам при монотерапии. Еще одним новым подходом в лечении ХВГ-С является разработка перспективной формы пегилированного интерферона- α , которая заключается в присоединении ковалентной связью молекулы полиэтиленгликоля к человеческому нативному интерферону- α . К сожалению, эти препараты появятся на фармацевтическом рынке не ранее чем через 5 лет.

Внедрение методов вакцинации против вирусного В гепатита позволило в развитых странах добиться снижения частоты случаев регистрации хронических форм HBV-инфекции, что отнюдь не наблюдается в развивающихся странах. Хронические вирусные В гепатиты занимают 10-е место среди основных причин смерти в мире, т. к. именно эта категория пациентов имеет высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГКЦ). Продолжает дискутироваться вопрос о том, какие пациенты имеют наибольший риск прогрессирования заболевания. Поиск эффективной и в то же время безопасной терапии привел к использованию в качестве противовирусных агентов нуклеозидных

аналогов. Одним из основных препаратов данной группы в последние годы считался ламивудин. Однако при использовании ламивудина у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в результате специфической YMDD-мутации вируса был выявлен вариант HBV, устойчивый к дальнейшему воздействию ламивудина. Дальнейшие исследования фармакотерапии ХГВ позволили зарегистрировать к использованию пегилированные интерфероны, применение которых не было ассоциировано с развитием какой-либо мутации, препарат хорошо зарекомендовал себя в популяции пациентов с генотипом А HBV. В результате его применения достоверно улучшались гистологические показатели воспаления в печени и фиброза. Однако фиксированный курс терапии (48 нед) был отнесен к недостаткам лечения. В последующем стало известно о новых лекарственных средствах, относящихся к классу нуклеозидных аналогов, среди которых адефовира дипивоксил, тельбивудин, энтекавир.

Оценка эффективности различных противовирусных средств из группы нуклеозидов, применяемых для лечения ХГВ, позволила определить частоту развития резистентности, связанной с возникновением специфических мутаций: ламивудин — до 75 % к 5-му году терапии, адефовира дипивоксил — 16–18 % ко 2-му году лечения, тельбивудин — до 20 % ко 2-му году терапии, энтекавир — 0,5–1,0 % ко 2-му году лечения.

Законченные в последние годы крупные эпидемиологические исследования по ХГВ, создание новых лекарственных препаратов, подавляющих репликацию HBV, изменили представления о том, какие задачи должны решаться в процессе диагностики и лечения. В настоящее время основным фактором, определяющим исход ХВ, является уровень вирусной нагрузки. Чем выше вирусная нагрузка, тем выше риск возникновения цирроза печени и ГКЦ. Именно снижение вирусной нагрузки в процессе терапии — единственный доказанный независимый прогностический фактор успешного лечения как HBeAg-положительных, так и для HBeAg-негативных пациентов.

Надо признать, что экономические проблемы являются непреодолимым препятствием в вопросах лечения больных хроническими вирусными гепатитами В и С. Учитывая, что в большинстве случаев противовирусную терапию и методы ее мониторинга осуществляют за счет личных средств больного, очень важной является разработка Национальной программы по борьбе с вирусными гепатитами в Украине.

Хочется обратить внимание на то, что особенностью клинического течения практически всех

хронических заболеваний печени является их сочетание с другими заболеваниями в условиях полиморбидности. Именно такого рода сочетания, как правило, делают более тяжелым течение собственно заболеваний печени. И, что особенно важно у таких пациентов, — рациональная фармакотерапия, т. к. большинство лекарственных препаратов имеют «первый эффект прохождения», этап биотрансформации через печень.

Еще одной проблемой гепатологии является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая, как стало понятно в последние годы, является результатом последовательных патологических процессов в печени, начиная от развития стеатоза, стеатогепатита, с последующей возможной трансформацией в фиброз, цирроз печени и даже ГКЦ. Развитие НАЖБП тесно сопряжено с синдромом инсулинорезистентности (ожирением, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией). Вот почему группой экспертов НАЖБП в 2005 году была включена в перечень обязательных компонентов метаболического синдрома (МС).

Продолжают активно обсуждать вопросы относительно механизмов возникновения и прогрессирования НАЖБП у пациентов с МС. Пока остается непонятным, что является пусковым фактором в развитии и прогрессировании заболевания. Предполагают, что определенный характер распределения жира в организме в сочетании с генетически обусловленными нарушениями липогенеза способствует формированию НАЖБП. При этом многие исследователи разделяют точку зрения о том, что развитие «жирной» печени неразрывно связано с метаболическими показателями, что способствует прогрессированию заболевания не только с формированием печеночной недостаточности, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Широкий выбор средств воздействия на различные факторы патогенеза НАЖБП (инсулиносенситайзеры, бигуаниды, антиоксиданты, антицитокиновые препараты, гепатопротекторы) и отсутствие единого подхода к лечению данного заболевания определяют необходимость в дальнейших исследованиях с целью оценки эффективности различных биологически активных веществ и оптимизации схем терапии. На стадии активной разработки находятся различные методы и панели показателей неинвазивной диагностики активности и стадии НАЖБП, включающие биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ГГТ, апополипротеин А₁, гаптоглобин и т. д.) и данные инструментального исследования (УЗИ, эластометрия и т. д.).

НАЖБП и МС являются не только проблемой гепатологии, но и междисциплинарной, которая требует дальнейшего глубокого изучения и интеграции научных изысканий в разных направлениях терапии (кардиологии, эндокринологии и др.), что позволит в будущем на ранних стадиях выявлять пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями липидного обмена, а значит, предотвращать возникновение такого коварного и непредсказуемого последствия, как атеросклероз.

Последние годы благодаря молекулярно-генетическим исследованиям уточняют новые этиологические факторы. Выявление мутации генов, ответственных за развитие наследственных заболеваний, стало возможным благодаря обнаружению генных дефектов при таких заболеваниях, как болезнь Вильсона, гемохроматоз, муковисцидоз, дефицит α_1 -антитрипсина, а также синдром Жильбера, что позволило осуществлять скрининг таких пациентов задолго до манифестации клинических проявлений. Генетическое тестирование имеет определенные ограничения, к которым относятся высокая стоимость методики и вариабельность мутации соответствующего гена. Однако в большинстве европейских стран эти исследования проводят у детей, находящихся в близком родстве с больными.

Значительные успехи в последние годы достигнуты в диагностике и лечении аутоиммунных болезней печени. Не вызывает сомнения, что диагностика аутоиммунных болезней печени требует определения широкого спектра аутоантител, что позволяет выявить не только типичные, но и нередко встречающиеся атипичные варианты течения заболевания. Несмотря на то что категория пациентов, резистентных к иммуносупрессивной терапии, продолжает оставаться значительной, применение стандартных схем позволило добиться выживаемости 80 % пациентов.

В последние годы достигнуты определенные успехи в понимании сущности сложных иммунопатогенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ). Показана роль молекулярной мимикрии как одного из внешних факторов, участвующих в формировании болезни. Идентифицирован микроорганизм, который, вероятно, играет роль провоцирующего фактора в развитии ПБЦ, которым является грамотрицательная бактерия *Novosphingobium aromaticovorans*, способная метаболизировать ксенобиотики. Усовершенствовали и терапию ПБЦ, большие надежды возложены на такие иммуносупрессоры, как будесонид, мофетил микофенолалат, инфликсимаб.

Особо хочется обратить внимание на клинические аспекты циррозов печени (ЦП). Не так давно понимание процессов, обусловленных увеличением портального кровотока, который связан с артериальной спланхической и системной вазодилатацией и характеризуется избытком вазодилататоров и снижением ответа на них, позволило обратить больше внимания на системные нарушения микроциркуляции у пациентов с ЦП, которые происходят во многих органах, включая легкие и сердце. Речь идет о развитии таких осложнений ЦП, как цирротическая кардиомиопатия, портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром, которые рассматривают как составные части ЦП и влияют на выживаемость и качество жизни пациентов. Выделенные различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих осложнений ЦП, позволили отработать диагностику и тактику ведения этих пациентов.

Пересмотрены вопросы тактики ведения пациентов с варикозно расширенными венами пищевода. Основными целями терапии являются: предотвращение первого кровотечения (первичная профилактика); лечение острого кровотечения и предотвращение рецидива (повторного) кровотечения (вторичная профилактика).

В 2008 году появились сообщения о возможном использовании неселективных β -блокаторов с α -блокирующими свойствами в целях предотвращения развития вариксов и снижения риска первого кровотечения при малом их размере. Препаратами с доказанной эффективностью при лечении острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода являются терлипрессин («Глипрессин») и соматостатин; только для терлипрессина отмечено влияние на снижение общей смертности.

Благодаря созданию специфических биохимических тестов стало возможным на ранних стадиях развития диагностировать ГЦК. В последние годы для определения источника повышения концентрации сывороточного АФР (α -фетопротейна) у пациентов с пограничными его показателями предложен метод электрофоретического выделения отдельных изоформ АФР, которые отличаются по структуре сахаридных компонентов, в частности АФР-L3% (лектин-реактивный (Lectin reactive) АФР). Данный метод позволяет диагностировать ГЦК за несколько месяцев до обнаружения очага при инструментальных методах исследования. По последним данным, определение АФР-L3% и DCP (дес- γ -карбоксипротромбина) рекомендуются проводить всем пациентам группы риска, по крайней мере, каждые 6 мес. Это способствует повыше-

нию процента выявления опухоли на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно. В настоящее время продолжают работы по созданию алгоритма раннего выявления ГЦК (скрининг пациентов из группы риска) с учетом повышения качества диагностики и уменьшения затрат на ее проведение.

Понимание сложных процессов неопластического при ГЦК позволило привлечь внимание гепатологов к нехирургическим методам лечения. Результаты исследования III фазы клинического испытания показали, что абсолютный риск летального исхода у пациентов, которые получали сорафениб («Нексавар»), на 31 % ниже, чем у больных неоперабельной ГЦК, которые получали плацебо. Это также означает увеличение медианы общей выживаемости на 44 % у пациентов, получавших «Сорафениб». На основе этих результатов «Сорафениб» был одобрен к применению для лечения ГЦК в США и Европе, а с 2009 года уже зарегистрирован в Украине.

Когда терапевтические и хирургические способы коррекции не приводят к улучшению качества жизни пациентов, единственным эффективным методом лечения хронических заболеваний печени остается трансплантация печени. При этом общая 5-летняя выживаемость пациентов составляет около 75 % (при ЦП невирусной этиологии — более 80 %, при опухолевом поражении — 30–40 %); в течение года после трансплантации продолжают жить 85 % реципиентов, а 40 % пациентов живут 20 лет и более. Несмотря на трудности, ограниченное количество органов для трансплантации, растущие списки пациентов, нуждающихся в ней, проблемы совместимости и сопутствующие факторы, трансплантация печени в Украине должна стать реальностью сегодняшнего дня.

Вместе с тем серьезные темпы развития гепатологии в последнее десятилетие до конца не позволяют раскрыть сущность и понимание многих заболеваний печени. Совершенствование методов диагностики и скрининга позволит в ближайшее время распознавать патологические изменения на доклинической стадии, а значит, своевременно проводить профилактические мероприятия.

Таким образом, возможности диагностических и терапевтических мероприятий в гастроэнтерологии значительно расширились и дополнились принципиально новыми, высокоинформативными, с точки зрения доказательности, методиками. Это дает перспективу верификации заболевания или выявления его предикторов на более раннем этапе, что раскрывает возможности реально

эффективной первичной и вторичной профилактики заболевания.

Практическая гастроэнтерология тесно связана с достижениями и результатами фундаментальных исследований. Теоретические, экспери-

ментальные и клинические исследования, которые активно проводят во всем мире, несомненно откроют новые возможности и дадут практической гастроэнтерологии новые методы диагностики и лечения.

Список литературы

1. Бурдули Н.М., Гутнова С.К. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений // *Клин. лабор. диагн.*— 2009.— № 4.— С. 19—21.
2. Винокурова Л.В., Валитова Э.Р., Трубицына И.Е. Нарушение гуморальной регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите // *Тер. арх.*— 2007.— 79 (2).— С. 44—48.
3. Винокурова Л.В., Трубицына И.Е., Царегородцева Т.М. и др. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе хронического панкреатита алкогольной этиологии // *Тер. арх.*— 2008.— 80 (2).— С. 75—78.
4. Газизова А.Р., Виноградова Н.А., Камиллов Ф.Х. Взаимосвязь воспалительных факторов и экскреторной функции поджелудочной железы в период обострения хронического панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2002.— 5.— Р. 69.
5. Губергриц Н.Б. Есть ли у нас, наконец, практическая классификация панкреатита? // *Мистецтво лікування.*— 2006.— № 5 (031).— С. 86—92.
6. Губська О.Ю. Нові перспективи серологічної діагностики целиакиї в Україні // *Сучасна гастроентерол.*— № 6 (44).— 2008.— С. 10—13
7. Маев И.В., Труханов А.С., Доронин В.А., Кучерявый Ю.А. Первичная панкреатическая лимфома // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2008.— 3.— Р. 48—61.
8. Павлов Ч. С., Золотаревский В. Б., Ивашкин В. Т. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2006.— Т. 16, № 1.— С. 20—29.
9. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— № 2.— Т. 15.— 2005.— С. 13—20
10. Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гастроинтестинальные гормоны в клинической гастроэнтерологии // *Тер. арх.*— 2009.— 81 (2).— С. 8790.
11. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // *Фарматека.*— 2007.— С. 16—24
12. Філіпов Ю.О., Крилова О.О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту (огляд літератури) // *Журн. АМН України.*— 2008.— Т. 14, № 4.— С. 651—664.
13. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть 1. Дефиниция, распространение, вопросы этиологии и патогенеза // *Клин. мед.*— 2007.— № 1.— С. 16—20.
14. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5 (11).— P. 1276—1281
15. Ann M. O'hara, Fergus Shanahan. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Укр. изд.*— 2008.— Т. 1, № 1.— С. 6—17
16. Bataller R, Brenner D.A. Liver fibrosis // *J. Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115.— P. 209—218.
17. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies // *Lancet.*— 2007.— Vol. 369.— P. 1641—1657.
18. Beaussier M., Wendum D., Schiffer E. et al. Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries // *Lab. Invest.*— 2007.— Vol. 87.— P. 292—303.
19. Castera L, Bernard P.H., Le Bail B. et al. What is the best non-invasive method for early prediction of cirrhosis in chronic hepatitis C? Prospective comparison between Fibroscan and serum markers (Lok index, APRI, AST/ALT ratio, platelet count and Fibrotest) (abstract) // *Hepatology.*— 2007.— N 46.— P. 156A.
20. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Reply to alanine aminotransferase as an independent predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Chem.*— 2007.— Vol. 53, N 6.— P. 1159—1161.
21. Craxi A., Giacomo L., Zignego A.L. Hepatitis C virus (HCV) infection: A systemic disease // *Mol. Aspects. Med.*— 2008.— Vol. 29 (1—2).— P. 85—95.
22. Delgado-Aros S., Camilleri M. Visceral hypersensitivity // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2005.— 39.— P. 194—203.
23. Drossman D. A. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in IBS (a primer for gastroenterologists) // *Gut.*— 2005.— Vol. 54.— P. 569—573.
24. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology.*— 2006.— 130 (5).— P. 1377—1290.
25. Drossman D. A. Functional GI disorders (what's in a name?) // *Gastroenterology.*— 2005.— Vol. 128.— P. 1771—1772.
26. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 130 (5).— P. 1377—1390.
27. Dunlop S. P., Coleman N. S., Blackshaw E. et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 3.— P. 349—357.
28. Fernandez A. An unusual case of autoimmune hemolytic anemia in treatment naive hepatitis C virus infection // *Hematology.*— 2006.— Vol. 11.— P. 385—387
29. Ferrante M., Henchaerts L., Joossens M. et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behavior // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 1394—1403.
30. Forsmark Ch.E. ed. Pancreatitis and its complications.— Humana press, 2005.
31. Gleicher N., Barad D.H. Gender as risk factor for autoimmune diseases // *J. Autoimmun.*— 2007.— Vol. 28.— P. 1—6.
32. Grimison P.S., Chin M.T., Harrison M.L. Primary pancreatic lymphoma — pancreatic tumours that are potentially curable without resection, a retrospective review of four cases // *BMC Cancer.*— 2006.— Vol. 6.— P. 117.
33. Henderson N.C., Iredale J.P. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution // *Clin. Sci.*— 2007.— Vol. 112.— P. 265—280.
34. Langhorst J., Elisenbruch S., Koelzer J. et al. Non-invasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elasticase, CRP, and clinical indices // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 162—169.
35. Leung P.S., Rossaro L., Davis P.A. Park O., Tanaka A. Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1436—1442.
36. Meagraud F, O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection Business briefing: // *Eur. Gastroenterol. Rev.*— 2005.— Vol. 59.— P. 998—999.
37. Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 416—423.
38. Nahum Mendez-Sanchez, Marco Arrese. et al. Current concepts in patho-genesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver intern.*— 2007.— Vol. 27, N 4.— 423—433.

-
39. Nimish Vakil, Sander V. van Zanten, Peter Kahrilas et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101, Is. 8.— P. 1900—1920.
40. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri V.O., Palasciano G. Non-alcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management // *Clin. Biochem.*— 2005.— Vol. 38 (3).— P. 203—217.
41. Rautiainen H, Farkkila M. F., Neuvonen M. et al. Pharmacokinetics and bone effects of budesonide in primary biliary cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 24.— P. 1545—1552.
42. Rigamonti C., Donato M.F., Fraquelli M. et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation // *Gut.*— 2008.— doi:10.1136/gut.2007.135046.
43. Scheider A., Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory disease of the pancreas. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2002.— 1.— P. 682—707.
44. Shi J., Wu C., Lin Y. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101, N 7.— P. 1529—1538.
45. Yeo A., Boyd P., Lumsden S. et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women // *Gut.*— 2004.— 53.— P. 1452—1458.

О.Я. Бабак

Досягнення та перспективи гастроентерології

У статті наведені основні досягнення в галузі діагностики та лікування основних захворювань травного каналу, підшлункової залози та печінки. Представлені перспективні напрями розвитку гастроентерології на наступні десятиріччя.

О.Я. Babak

Achievements and prospects in gastroenterology

The basic achievements in the field of diagnostics and treatment of most common diseases of gastrointestinal tract, pancreas and liver are presented in the article. Perspective directions of gastroenterology development for next decades are indicated.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 30 листопада 2009 р.