

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.  
ММА имени И.М.Сеченова

**Г**астроэнтерология - одна из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Прогресс молекулярной патологии и физиологии, стремительное развитие медицинской генетики, технологии диагностики и лечения, немыслимые без компьютерного обеспечения, о которых ранее можно было только мечтать, позволили выделить новые нозологические формы болезней органов пищеварения, уточнить патогенез **гастроэнтерологических** страданий, поднять на современный уровень диагностику и пересмотреть многие лечебные алгоритмы. Возможности терапевтического и хирургического лечения ряда заболеваний, приобретенные за последние десятилетия ушедшего **века**, чрезвычайно расширились, а их результаты впечатляют.

В свете этих достижений перспектива развития **гастроэнтерологии** на ближайшие 5-15 лет, представляется достаточно ясной.

### Молекулярные методы диагностики

Прогресс гастроэнтерологии неразрывно связан с развитием молекулярных методов диагностики. Технологии молекулярной генетики стремительно входят в медицинскую практику. Наиболее перспективными для клинического использования являются *анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и методы выявления мутаций* - прямое определение последовательности ДНК и основанное на полимеразной цепной реакции выявление известных мутаций. Последняя методика, будучи автоматизированной, может применяться в скрининговых исследованиях. В настоящее время доступными являются коммерческие наборы, позволяющие идентифицировать гены, ответственные за некоторые заболевания печени и поджелудочной железы - недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, наследственный гемохроматоз, муковисцидоз. Уже расшифрована генетическая база нарушений билирубинового обмена, болезни Вильсона-Коновалова, и уже в ближайшее время можно будет с уверенностью прогнозировать внедрение диагностики этих заболеваний и состояний молекулярно-генетическими методами. *Установлена природа наследственного панкреатита*, причиной которого является наследуемая мутация трипсиногена (локализация 7q35), в результате чего трипсиноген и трипсин становятся устойчивыми к аутолизу.

Огромное значение генетические разработки имеют для онкогастроэнтерологии. Классическими стали генетические исследования колоректального рака. Уже установлено, что в основе синдрома семейного аденоматозного полипоза лежит наследуемая *мутация гена APC*, который является геном-супрессором опухоли, а потеря его функции в пролиферирующей клетке ведет к последующей утрате способности к апоптозу в ее потомстве. Доказано, что соматическая мутация APC (в сочетании с мутациями других генов-супрессоров опухоли) ведет к спорадическим случаям колоректального рака. В ближайшее время для скрининга этого синдрома получит распространение так называемая синтетическая белковая проба *in vitro*, в которой транскрипт гена APC амплифицируется при ПЦР, транскрипция и трансляция продукта ПЦР проводится *in vitro* и белковый продукт выявляется при электрофорезе. При исследовании синдрома

наследственного неполипозного колоректального рака был выявлен новый вид генетических отклонений - **мутация генов, исправляющих ошибки ДНК**. Следствием этих мутаций становится так называемая микросателлитная нестабильность, диагностика которой разработана и будет вводиться в клиническую практику.

Значительные успехи достигнуты в понимании развития рака поджелудочной железы. Более чем у 95% больных с панкреатической аденокарциномой обнаружена активирующая мутация онкогена K-ras в кодоне 12, которая присутствует уже на ранних стадиях туморогенеза. Подобная мутация обнаружена и у некоторых больных хроническим панкреатитом. В 70% случаев рака наблюдается потеря гетерозиготности опухоле- супрессорного гена p53, что используется и для диагностики, и для определения прогноза, как и мутация p16.

Активно разрабатывается генная терапия опухолей, в том числе и колоректального рака. Реальным кандидатом в качестве инструмента генной терапии является ген-супрессор опухоли p53.

Для диагностики последовательности ДНК в последнее время стали использовать **биосенсоры**, в том числе оптические. Такие методы, как поверхностный плазменный резонанс и мономодийный диэлектрический волновод, дают возможность регистрации взаимодействия фермент - субстрат, антиген - антитело, ДНК - ДНК, ДНК - РНК. Использование этих технологий для диагностики точечных мутаций представляется весьма перспективным.

## Эндоскопия и лучевая диагностика

### Новые горизонты возможностей открыты в гастроэнтерологии благодаря развитию эндоскопических технологий и лучевой диагностики.

Принципиально улучшенное качество получаемой эндоскопической картины позволяют получить **видео-информационные эндоскопические системы с цифровой регистрацией и анализом изображения**, которые дают возможность выявлять минимальные патологические изменения. Эндоскопическая спектроскопия, флюоресцентная эндоскопия (исследование аутофлюоресценции тканей, в том числе в инфракрасном диапазоне) расширяют возможности четкого разграничения интактных и измененных тканей и прижизненного анализа гистохимических процессов в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Флюоресцентная эндоскопия основана на различной способности нормальных клеток эпителия и клеток с различной степенью дисплазии концентрировать эндогенные флуорофоры, такие как пиридиновые нуклеотиды, флавины, коллаген, эластин, порфирин. При облучении ткани лазером эти вещества поглощают излучение и начинают продуцировать свое излучение с отличными от исходных интенсивностью и длиной волны, что может быть зафиксировано и визуально, и инструментально. Данная методика в будущем будет использоваться при эндоскопическом скрининге пищевода Баррета и раннего рака пищевода.

**Эндоскопическая ультрасонография**, особенно с использованием аппаратов с доплеровским картированием, контрастным усилением тканевых и сосудистых структур, позволяет детально дифференцировать все слои стенки пищеварительного тракта, определить взаимоотношение с соседними органами и станет, безусловно, одним из основных методов диагностики эндофитно растущих опухолей. Этот метод позволяет точно установить наличие паренхиматозных опухолей поджелудочной железы (прежде всего головки и тела) и выявлять стриктуру протоков.

**Оптическая когеррентная томография**, основанная на принципах, сходных с таковыми при ультразвуковом исследовании, использует инфракрасное излучение. Разрешающая способность метода впечатляет. Предполагается, что этот метод даст возможность оптимальной визуализации слоев стенки пищеварительного тракта и также будет перспективным для выявления эндофитных опухолей.

На стыке математического моделирования и сверхбыстродействующих компьютерных томографов активно развивается так называемая **виртуальная эндоскопия**. Методика основана на том, что программное обеспечение позволяет представлять информацию, полученную при спиральной компьютерной томографии,

как графические образы, аналогичные получаемым при банальной эндоскопии, и создать трехмерную реконструкцию, например, просвета желчевыводящих путей или толстой кишки. Достоинство метода, по сравнению с эндоскопией, заключается в неинвазивности и полном исключении риска при проведении процедуры, а по сравнению с рентгенологическими методами с использованием контраста - в минимизации лучевой нагрузки. Время, необходимое для проведения спиральной компьютерной томографии - 30-60 с. Этот метод рассматривается как возможная альтернатива ретроградной холангиографии и колоноскопии; в первую очередь его можно использовать в скрининговых исследованиях. Спиральная компьютерная томография с построением трехмерных реконструкций изучаемых органов дает возможность проведения виртуальных операций, что позволит прогнозировать возможные ошибки в ходе реальной операции, заблаговременно принимать решение по характеру и объему вмешательства, выбирать оптимальную оперативную тактику.

*Холангиопанкреатография и колонография, основанные на магнитном резонансе*, могут стать серьезными конкурентами соответствующих эндоскопических методов, так как являются неинвазивными и лишены обычного риска эндоскопических процедур. Поджелудочная железа традиционно считалась “закрытой зоной” для диагностических исследований. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография, которая проводится с пероральным контрастированием и стимуляцией секреции секретинном, дает информацию о паренхиме, протоковой системе и функции поджелудочной железы в динамике. Исследование является методом выбора при рецидивирующем панкреатите, неопределенности данных компьютерной томографии, диагностике осложнений панкреатита.

Эндоскопическая технология позволила проводить большое число оперативных вмешательств на органах пищеварения, сильно потеснив полостные операции. Остановка язвенных кровотечений, высокоселективная ваготомия, холецистэктомия, фундопликация при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастростомия и еюностомия для организации парентерального питания - далеко не полный перечень лапароскопических операций. Щадящее, экономное, органосберегающее направление продолжают *фотодинамическая терапия, лазерная деструкция опухолей, эндоскопическая резекция* слизистой оболочки с выраженными диспластическими изменениями или наличием рака *in situ*, установка саморасширяющихся стентов. Как правило, после малоинвазивных вмешательств отмечается достаточно высокий уровень качества жизни пациентов.

## Принципы фармакотерапии

**Фармакология, которая в настоящее время оперирует лекарственными препаратами, вмешивающимися в функционирование клетки, также дает мощный толчок развитию гастроэнтерологии.**

Производные бензимидазола - *ингибиторы протонной помпы париетальных клеток* (омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол и рабепразол) - самый мощный класс антисекреторных препаратов, революционизировавших терапию гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, синдрома Золлингера-Эллисона. Бензимидазолы необратимо связываются с H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазой париетальных клеток (образуя ковалентную связь с сульфгидрильными группами энзима), и для восстановления секреции требуется синтез протонных помп *de novo*, что и определяет продолжительность антисекреторного эффекта. Бензимидазолы развивают свой антисекреторный эффект, достигая париетальных клеток через кровоток и трансформируясь из неактивной формы в активную для связи с H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазой. Наиболее перспективным препаратом из этой группы является *рабепразол*, благодаря своей способности быстро трансформироваться в активную форму и насыщать все связи АТФазы.

В качестве средств, повышающих тонус и двигательную активность ЖКТ, перспективно применение *агонистов серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов*. Препараты этой группы повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, предупреждая заброс содержимого желудка в пищевод, ускоряют опорожнение желудка и 12-перстной кишки, предупреждая стаз и дуодено-гастральный рефлюкс.

Принципиально новый класс лекарственных препаратов предварительно назван **антагонистами кислотной помпы**. Активно исследуются свойства производного имидазо-пиридина, которое за счет предотвращения переноса ионов K<sup>+</sup> протонной помпой париетальных клеток обратимо ингибирует желудочную секрецию. Главное преимущество по сравнению с бензимидазолами - немедленное развитие эффекта, в связи с чем препарат может использоваться у больных при оказании им экстренной помощи и при необходимости скорейшего купирования симптоматики (например, язвенное кровотечение).

Разработанные препараты, непосредственно влияющие на финальный этап кислотной продукции - H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазу париетальных клеток, высоко эффективны, и механизм их действия практически не нуждается в совершенствовании. По мнению ряда экспертов, в ближайшие годы вряд ли удастся создать новые антисекреторные препараты, которые могли бы конкурировать с уже имеющимися.

IL10 и IL11, антитела к TNFα, к IL1, IL12, IFNγ, ингибитор TNF и противосмысловых нуклеотидов ICAM-1 и NFB являются первыми препаратами, представляющими **"цитокиновую" терапию**. Это, безусловно, перспективное направление, которое завоюет прочные позиции в лечении панкреатитов, заболеваний печени, воспалительных заболеваний кишки. Факторы роста (TGFB1) с успехом использовались для заживления экспериментальных язв у лабораторных животных, поэтому терапия язвенной болезни еще может преподнести немало сюрпризов.

## Патология пищевода

**В последние годы отмечен небывалый рост числа больных, симптоматика которых обусловлена патологическим забросом желудочного содержимого в пищевод. Рефлюкс, по некоторым подсчетам, встречается у половины взрослого населения планеты, что дало основания назвать XXI век веком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.**

Исследование преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС) позволило понять причину возникновения патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Установлен нейротрансмиссер, осуществляющий расслабление НПС у человека - оксид азота. Перспективами дальнейшего развития является расшифровка механизмов возникновения преходящих расслаблений НПС, как основного звена патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, разработка способов коррекции их нарушения, в том числе путем влияния на продукцию оксида азота.

Такое осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как синдром Баррета, повышает риск развития рака пищевода в десятки раз. Маркерами возможного развития аденокарциномы при пищеводе Баррета является потеря гетерозиготности ряда генов, в первую очередь туморсупрессорного гена p53. Нарушение строения ДНК клеток эпителия пищевода является вторым по значимости маркером возможного канцерогенеза. Методом флуоресцентной цитометрии возможно выявить анеуплоидию клеточных популяций метаплазированного эпителия пищевода, а также соотношение диплоидных и тетраплоидных клеток.

Выявление патологии гена p53 и признаков нарушения строения ДНК клеток эпителия пищевода Баррета в будущем станет методом генетического скрининга развития аденокарциномы пищевода. Прогресс эндоскопических методик позволит усовершенствовать и диагностику, и лечение пищевода Баррета.

## Патология желудка

**Настоящим прорывом в области изучения заболеваний желудка стало выделение и идентификация нового вида микроорганизма, заселяющего слизистую оболочку желудка у человека. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является причиной хронического гастрита и активно участвует в**

патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка. Уничтожение микроорганизма в большинстве случаев позволяет достичь длительного безрецидивного периода при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Получено большое число доказательств в пользу причинной связи хронической персистенции микроорганизма с развитием аденокарциномы желудка, что позволило Международному Агентству изучения рака ВОЗ назвать инфекцию *H. pylori* канцерогенной для человека. Подсчитано, что предшествующая инфекция *H. pylori* является причиной как минимум 327 000 новых случаев рака желудка в год. Доказана роль *H. pylori* как промотора экстранодальной В-клеточной лимфомы краевой зоны низкой степени злокачественности (МАLТомы), установлено, что эрадикация бактерии приводит к гистологической ремиссии опухоли.

В ближайшие 5-10 лет будут уточнены особенности различных штаммов микроорганизма и характер взаимоотношений с организмом хозяина, что позволит выявить причину столь разнообразных клинических исходов инфекции *H. pylori* - гастрит, часто бессимптомный, язвенная болезнь или рак желудка. Будет уточнено место бактерии в канцерогенезе. В настоящее время не ясно, какое значение имеет инфекция *H. pylori* для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии, поражении гастродуоденальной слизистой оболочки при длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Широкомасштабные клинические исследования на международном уровне позволяют определить эти взаимоотношения. Совершенствование терапии инфекции *H. pylori* ряд исследователей видят в поиске монопрепарата (например, ингибитора некоторых ферментных систем бактерии), который бы заменил существующие громоздкие многокомпонентные схемы. *Будет разработана вакцина против H. pylori*, причем некоторые специалисты отводят ей главную роль в профилактике рака желудка.

Внедрение в практику новых ингибиторов протонного насоса париетальных клеток также позволит внести усовершенствования в терапию кислотозависимых заболеваний желудка.

Будет продолжено углубленное изучение проблемы *функциональных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки*. Новейшие методы исследования гастродуоденальной моторики (применение баростата, сцинтиграфии, электрогастрографии) позволят установить корреляцию основных симптомов неязвенной диспепсии с теми или иными нарушениями двигательной функции желудка, а тонкие методы исследования состояния головного мозга (позитронная эмиссионная томография, функциональная магнитнорезонансная томография, исследования взаимоотношений головной мозг - желудок на молекулярном и пептидном уровнях) даст возможность уточнить роль нервной системы в возникновении диспептических расстройств. Для лечения функциональных болезней желудка будут разработаны новые поколения прокинетики.

## Патология тонкой и толстой кишки

Прогресс в этой области был связан с выделением новых нозологических форм из аморфного “энтероколита” и уточнением их диагностических критериев. В ряде случаев это было связано:

- с *точным установлением возбудителя* для острых энтеритов и колитов - ротавирусы, вирусы Норвалк, астровирусы, энтерогеморрагическая *E. coli*, микоспора и циклоспора у пациентов с ВИЧ; для болезни Уиппла - *Tropheryma whipplei*; для псевдомембранозного колита - *Clostridium difficile*;

- с *установлением морфологических критериев диагноза* - для псевдомембранозного колита, коллагенового колита, лимфоцитарного колита;

• *с расшифровкой генетических основ болезни* - при глютеновой энтеропатии, например, в 95% случаев обнаружен идентичный HLA DQ2 гетеродимер.

Дальнейшая перспектива видится в конкретизации диагностики, в том числе введении в рутинную практику иммуноферментного анализа фекальных антигенов, полимеразной цепной реакции, генетического тестирования. Новые подходы к терапии диарейного синдрома связаны с использованием **антагонистов рецепторов серотонина**, в частности, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>2</sub>, антагониста кальмодулина. Будет совершенствоваться и антимикробная химиотерапия.

Существенные успехи достигнуты в исследовании патогенеза **неспецифического язвенного колита и болезни Крона**. В его основе - дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и факторов роста, поддерживающих хроническое воспаление в стенке кишки. Гены, отвечающие за воспаление, скорее всего, находятся под прямым контролем факторов транскрипции, таких как ядерный фактор каппа В (NFκB) и система JAK-STAT. Гены, связанные с наследственной предрасположенностью к воспалительным заболеваниям кишки, скорее всего, располагаются на 12 и 16-й хромосомах. Однако скомпрометированные области хромосом (кстати, эти зоны одинаковы для воспалительных заболеваний кишки, для бронхиальной астмы и псориаза) содержат сотни генов. В ближайшем будущем "хромосомные зоны риска" будут сужены и выделены отдельные гены, кандидатами в которые являются гены инсулиноподобного фактора роста, интегринов α7 и β7. Лекарственная терапия воспалительных заболеваний толстой кишки будет в ближайшее время ориентироваться на новые препараты - **глюкокортикостероиды с минимальным системным действием и иммуномодулирующую терапию**. Новая терапевтическая стратегия, направленная на подавление провоспалительных цитокинов и усиление медиаторов с противовоспалительным действием, оправдала себя в первых клинических исследованиях при болезни Крона. В скором времени препараты с иммуномодулирующим эффектом будут широко использоваться при воспалительных заболеваниях кишки, в том числе у пациентов с резистентностью к кортикостероидам. Первые попытки применения IL10 и IL11, антител к TNFα, к IL1, IL12, IFNγ, ингибитора TNF и противосмысловых нуклеотидов ICAM-1 и NFκB вселяют оптимизм, хотя встречаются и противоречивые результаты.

Существенным позитивным результатом последних лет явилось установление правомочности диагноза функционального заболевания - **"синдрома раздраженной кишки"**. Изучение патогенеза синдрома раздраженной кишки будет проходить на стыке медицинских дисциплин, так как требуется в том числе и исследование особенностей ноцецепции, и психологических аспектов. В терапии синдрома раздраженной кишки будут использованы аналоги соматостатина, каппа-агонисты, субстанция Р.

## Патология печени

Мы стоим на пороге расшифровки генома вируса гепатита С и механизмы клиренса HCV-инфекции, что послужит новым импульсом для создания вакцины против HCV-инфекции. Разработка вакцин против вируса гепатита С (например, на основе рекомбинантного ядерного белка HCV с частичной делецией карбоксильного конца) и против вируса гепатита Е (например, на основе рекомбинантного прототипа оболочечного белка вируса) идет достаточно активно. **Идентификация новых гепатотропных вирусов сведет к минимуму диагноз "криптогенный" гепатит**. Появятся новые эффективные противовирусные препараты (такие как новые аналоги нуклеотидов, тормозящие репликацию, противосмысловые олигонуклеотиды), позволяющие осуществить элиминацию вируса без развития тяжелых побочных эффектов. Значительно возрастает роль комбинированной терапии, включающей препараты, направленные на различные фазы жизненного цикла гепатотропных вирусов.

Существенно углубятся представления о патогенезе аутоиммунных заболеваний печени. Будет расшифрована структура многих аутоэпитопов, являющихся мишенями для иммунных реакций. В ряде случаев появится перспектива осуществления этиотропной терапии аутоиммунных заболеваний.

В лечении фульминантной печеночной недостаточности новые перспективы связаны с созданием и совершенствованием “искусственной печени”, позволяющей взять на себя прежде всего дезинтоксикационную функцию на время, необходимое для регенерации пораженной печени. Подход к лечению станет более дифференцированным, в частности, введение в клиническую практику новых иммуносупрессоров позволит прерывать патологическую гипериммунную реакцию в тех ситуациях, где ей принадлежит ведущая патогенетическая роль.

С целью замедления развития необратимого фиброза будут начаты попытки вмешаться в процессы фиброгенеза. Станут доступны для клинического анализа сывороточные маркеры фиброгенеза и фибролиза, что позволит избежать инвазивной диагностики. В качестве препаратов, воздействующих на фиброз, уже используются антагонисты эндотелиновых рецепторов, интерфероны а, b, и g, антитела к TGFB.

Улучшатся результаты скрининга злокачественных опухолей печени, в первую очередь гепатоцеллюлярной карциномы - за счет совершенствования инструментальной диагностики, открытия новых биохимических маркеров и введения их диагностики в практику (например, инсулиноподобного фактора роста 2). Новые методы терапевтического лечения опухолей существенно повысят выживаемость как оперированных, так и неоперированных больных.

## Патология желчного пузыря

**Проблема *желчно-каменной болезни* является одной из наиболее актуальных из-за эпидемической значимости и в связи с тем, что диагностика ее разработана для стадии сформировавшихся камней, а лечение проводится на поздней стадии проявления клинических симптомов, причем преимущественно хирургическими методами.**

Однако по некоторым прогнозам потребуется 10-20 лет для того, чтобы разработать меры по предотвращению желчно-каменной болезни. В первую очередь, эти прогнозы базируются на успехах идентификации “литогенных” генов, которые пока не уточнены у человека, но известны у мышей. Это позволит четко выделить группу риска и разработать адекватные меры по предотвращению камнеобразования. Комплексное воздействие может включать “трансплантацию” в кишечник штаммов микроорганизмов, полученных методом биоинженерии для трансформации желчных кислот, использование секвестрантов желчных солей, ингибитора Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменника для поддержания “разведения” желчи в желчном пузыре, ингибитора COX-2 и агониста ССК-А рецепторов. Для предотвращения гиперсекреции муцина возможно использование НПВП нового поколения.

## Патология поджелудочной железы

**Расшифровка патогенеза обострения *хронического панкреатита* позволила усовершенствовать диагностику полиорганной недостаточности, которая развивается вследствие системного воспалительного синдрома и определяет прогноз заболевания. Тяжесть и прогноз обострения панкреатита в настоящее время стали оценивать по уровню интерлейкинов 6 и 8, а также острофазовых белков. Новые данные о регуляции секреции поджелудочной железы с помощью релизинг-пептидов, выделяющихся в просвет двенадцатиперстной кишки, позволили по-новому оценить существующие методы терапии**

хронического панкреатита. Эти данные позволяют обосновать высокую эффективность (доказанную в многочисленных исследованиях, выполненных с помощью двойного слепого метода) высоких доз традиционных ферментных препаратов, не имеющих кислотозащитной оболочки, для купирования боли при этом заболевании. Общий подход к лечению хронического панкреатита связан с предположением, что основная причина боли - повышение давления в протоках и ткани поджелудочной железы и связанная с этим ишемия органа. Таким образом, *основная цель фармакологической терапии - подавление секреции органа; хирургических методов - декомпрессия протоковой системы*. В последние годы акцент все более смещается на использование эндоскопических методов лечения - установка стентов, удаление камней панкреатического протока, папиллосфинктеротомия. В связи с отсутствием широких контролируемых испытаний эффективность этих манипуляций сложно оценить, однако, например, установка стента в главный проток позволяет устранить боли примерно у 70% больных. Перспектива терапии связана с использованием антагонистов провоспалительных цитокинов (IL1, TNF $\alpha$ , PAF), что дает возможность уменьшить системный воспалительный ответ.