Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов доказательной медицины

ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 1 **1.2012**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал **«Доказательная гастроэнтерология»** выходит 4 раза в год. Основан в 2011 г.

Journal «Dokazatelnaja Gastroenterologia» is published 4 times a year by Media Sphera Publishing Group. Founded in 2011.

Издательство МЕДИА СФЕРА:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
Факс: (495) 482-4312
E-mail: mediasph@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Свидетельство о регистрации:
ПИ №ФС77-46744

Оригинал-макет изготовлен
Издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, М.Л. Калужнин
Корректоры: А.К. Балихина,
Г.И. Федоровская

Индекс 84557
для индивидуальных подписчиков
Индекс 84558
для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл.печ.л. 14
Заказ 1452
Отпечатано в ООО "Типография Мосполиграф"

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.Л. Никонов (Москва)
Ответственный секретарь К.В. Пюрвеева (Москва)

А.Г. Автандилов (Москва)
А.А. Будзинский (Москва)
С.А. Булгаков (Москва)
В.В. Власов (Москва)
Е.С. Вьючнова (Москва)
Н.И. Громова (Москва)
К.Г. Гуревич (Москва)
И.А. Егорова (Москва)
И.О. Иваников (Москва)
С.В. Кашин (Ярославль)
Л.В. Кудрявцева (Москва)
И.В. Маев (Москва)
И.А. Морозов (Москва)
Л.М. Рошаль (Москва)
В.Г. Румянцев (Москва)
А.В. Фарбер (Москва)
А.В. Чжао (Москва)
А.П. Эттингер (Москва)
Н.Д. Ющук (Москва)
Э.П. Яковенко (Москва)

На обложке изображен Университет Мак-Мастера (McMaster University) в Канаде, где впервые клиницистами и эпидемиологами предложен термин «Доказательная медицина»

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва · **MEDIA SPHERA** Publishing GROUP Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Neumann H., Neurath M. F., Mudter J.
Новые эндоскопические подходы в диагностике воспалительных заболеваний кишечника

Rapti I.N., Hadziyannis S.J.
Терапия хронического гепатита В у отдельных групп населения

Watanabe T.
Тактика лечения больных с узловой и желудочно-кишечной фолликулярными лимфомами: современное состояние и перспективы развития

Thibaut de Sablet, Piazuelo M.B., Shaffer C.L., Schneider B.G., Asim M., Chaturvedi R., Bravo L.E., Sicinschi L.A., Delgado A.G., Mera R.M., Israel D.A., Romero-Gallo J., Peek R.M.Jr., Cover T.L., Correa P., Wilson K.T.
Роль филогеографического происхождения *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Мерзликина Н.Н., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Осканова Р.С., Сторожаков Г.И.
Некоторые механизмы развития бактериальных осложнений у больных циррозом печени

КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ

Spechler S.J., Sharma P., Souza Rh., Inadomi J.M., Shabeen N.J., Allen J.I., Drill J.V., Pruitt R.E., Kahrilas P.J., Peters J.H., Nix K., Montgomery E.A., Mitchell E.D., Yao J.
Изложение современных позиций Американской Гастроэнтерологической Ассоциации по проблеме лечения больных с пищеводом Барретта

Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов)

Rutter M.D.
Практическое руководство по проведению колоноскопии и хромоэндоскопии у пациентов с колитом

ВОПРОСЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

Европейский союз медицинских специалистов и Европейский совет по гастроэнтерологии: критерии качества подготовки врачей-гастроэнтерологов

В ПОМОЩЬ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГУ

Фарбер А.В., Никонов Е.Л.
Алгоритм ведения пациентов с хроническим панкреатитом

Фарбер А.В.
Применение фитопрепарата при функциональной диспепсии

ЮБИЛЕЙ

Профессор В.А. Вишневский

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS

4 *Neumann H., Neurath M. F., Mudter J.*
New endoscopic approaches in IBD

10 *Rapti I.N., Hadziyannis S.J.*
Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection

24 *Watanabe T.*
Treatment strategies for nodal and gastrointestinal follicular lymphoma: Current status and future development

37 *Thibaut de Sablet, Piazuelo M.B., Shaffer C.L., Schneider B.G., Asim M., Chaturvedi R., Bravo L.E., Sicinschi L.A., Delgado A.G., Mera R.M., Israel D.A., Romero-Gallo J., Peek R.M.Jr., Cover T.L., Correa P., Wilson K.T.*
Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk

SCIENTIFIC REVIEWS

46 *Merzlikina N.N., Il'chenko L.Yu., Fedorov I.G., Oskanova R.S., Storozhakov G.I.*
Certain mechanisms underlying the development of bacterial complications in the patients presenting with liver cirrhosis

CLINICAL MANUALS AND RECOMMENDATIONS

51 *Spechler S.J., Sharma P., Souza Rh., Inadomi J.M., Shabeen N.J., Allen J.I., Drill J.V., Pruitt R.E., Kahrilas P.J., Peters J.H., Nix K., Montgomery E.A., Mitchell E.D., Yao J.*
American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus

58 Principles of diagnostics, treatment, and observation of patients with precancerous conditions and changes in the stomach (Draft recommendations of the Russian Endoscopic Society for endoscopists, gastroenterologists, therapists, oncologists, and surgeons)

82 *Rutter M.D.*
A practical guide and review of colonoscopic surveillance and chromoendoscopy in patients with colitis

SPECIALIST TRAINING IN GASTROENTEROLOGY

87 European Union of Medical Specialists and European Board of Gastroenterology: Standards of training in gastroenterology

GUIDELINE FOR PRACTITIONERS

101 *Farber A.V., Nikonov E.D.*
An algorithm for the management of the patients presenting with chronic pancreatitis

107 *Farber A.V.*
The application of a herbal medicinal product for the treatment of functional dyspepsia

JUBILEE

111 Professor V.A. Vishnevsky

112 Instructions for authors

© Медиа Сфера, 2012

Уважаемые читатели!

Перед вами первый номер журнала «Доказательная гастроэнтерология». Биография нашего журнала только начинается, и его будущее будет зависеть от нас с вами. Редакционной коллегии очень важно знать ваше мнение о журнале, о том, насколько интересны предлагаемые вам темы и направления и насколько полно нам удается их осветить. Мы постараемся учесть все ваши пожелания и надеемся приобрести в вашем лице верных друзей.

Наш журнал будет выходить ежеквартально. Редакция планирует публиковать в нем статьи, основанные на принципах доказательной медицины: новые клинические исследования, международные рекомендации гастроэнтерологических сообществ, сложные клинические случаи.

В разделе «Оригинальные статьи» вас ждут анализ новых эндоскопических подходов в диагностике воспалительных заболеваний кишечника; работа, посвященная современным принципам терапии у «особых групп» населения; интересное исследование, раскрывающее роль филогеографического происхождения *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка. В раздел «Научные обзоры» вошла статья российских авторов о механизмах развития бактериальных осложнений у больных циррозом печени. Новые рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по лечению пищевода Барретта опубликованы в разделе «Клинические руководства и рекомендации». Важная, на наш взгляд, статья, описывающая критерии качества подготовки европейских врачей-гастроэнтерологов, расположена в разделе «Вопросы профессиональной подготовки». В разделе «В помощь гастроэнтерологу» мы планируем публиковать алгоритмы ведения пациентов с заболеваниями органов пищеварения, современные принципы и критерии диагностики заболеваний.

В следующем номере журнала мы собираемся включить раздел «Клинический случай», ведь в основе доказательной медицины лежит опыт клинициста, его умение вовремя распознать диагноз и назначить правильное лечение. Мы будем рады публиковать ваши статьи, освещающие ваш путь к постановке диагноза.

Сегодня современные научные периодические издания стремятся быть представленными в Интернете. Журнал «Доказательная гастроэнтерология» также планирует создать свой веб-сайт, где каждый врач сможет ознакомиться не только со статьями, представленными в журнале, но будет иметь возможность посмотреть презентации сложных клинических разборов, увидеть в формате видеоконференции, как проходит врачебный консилиум.

Мы верим, что «Доказательная гастроэнтерология» прочно обоснуется на ваших рабочих столах, а к заинтересовавшим вас статьям вы будете возвращаться снова и снова.

С уважением,
главный редактор ***Евгений Леонидович Никонов***

Новые эндоскопические подходы в диагностике воспалительных заболеваний кишечника

Источник: *Neumann H., Neurath M. F., Mudter J.* New endoscopic approaches in IBD. World J Gastroenterol 2011; 17 (1): 63—68

Последние достижения в области эндоскопической визуализации произвели революцию в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Вновь появляющиеся эндоскопические методы позволяют выявлять множество ранее не известных изменений в слизистой оболочке кишечника на клеточном и субклеточном уровне. В настоящем обзоре рассматриваются новые эндоскопические методы, включающие хромоэндоскопию, увеличительную эндоскопию, узкоспектральную эндоскопию, конфокальную лазерную эндомикроскопию и эндоскопическую цитоскопию.

Ключевые слова: эндоскопия, воспалительные заболевания кишечника, эндомикроскопия, эндоскопическая цитоскопия, узкоспектральная эндоскопия, система Fujinon, i-Scan, спектроскопия, хромоэндоскопия, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, флуоресцентная эндоскопия.

Введение

У больных, страдающих неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК), имеется высокий риск развития интраэпителиальной неоплазии (ИЭН; прежнее название — дисплазия) и колоректального рака (КРР), что обусловливает необходимость обязательного проведения эндоскопических исследований. Однако при стандартной эндоскопии со случайным забором множественных биоптатов часть поражений остается невыявленной [1].

На протяжении последнего десятилетия в клиническую практику были внедрены разнообразные эндоскопические методики, позволяющие улучшить диагностику и результаты лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Как известно, стандартная эндоскопия позволяет исследовать только поверхностные слои слизистой оболочки (СО) кишечника и прилегающие кровеносные сосуды при малом увеличении (рис. 1). Для преодоления этих ограничений были разработаны методы эндоскопической визуализации, позволяющие получать более детальные изображения СО кишечника. К их числу относятся хромоэндоскопия и эндоскопия с увеличением. Кроме того, новые эндоскопы позволяют проводить гистологические исследования *in vivo* в реальном времени.

В данном обзоре представлена концепция передовых эндоскопических технологий, используемых в ВЗК.

Хромоэндоскопия

При хромоэндоскопии используются разнообразные способы окрашивания с целью выявления деталей строения СО и сосудистого рисунка подслизистой основы. Это повышает вероятность обнаружения патологических изменений и, следовательно, эффективность диагностики. В настоящее время хромоэндоскопия применяется в двух модификациях: с использованием красителей и без них.

В первом случае применяются биосовместимые красители (рис. 2), в том числе абсорбционные (0,1—0,5% раствор метиленового синего, 0,2% раствор крезилового фиолетового) и контрастные красители (0,2—0,4% индигокармин). Дополнительным преимуществом этой методики является 3—4-кратное повышение частоты выявления ИЭН [2, 3]. В то же время методика имеет ряд ограничений. Процедура обследования занимает много времени и требует дополнительных затрат на приобретение оборудования для распыления красителя; последний не всегда равномерно распределяется по поверхности СО кишечника, что препятствует детальному анализу субэпителиальной капиллярной сети, который имеет большое значение для ранней диагностики неоплазии.

Рис. 1. **Картина болезни Крона в стадии обострения, полученная с помощью стандартной эндоскопии с высоким разрешением. Видны язвы, отек и гиперемия участка СО кишки.**

Это обусловило появление хромоэндоскопии без использования красителей, известной также как виртуальная хромоэндоскопия (рис. 3). Ее вариантами являются узкоспектральная эндоскопия (NBI; Olympus, Токио, Япония), эндоскопия с использованием системы Fuji Intelligent Chromo Endoscopy (FICE, Fujinon, Токио, Япония) и эндоскопия в режиме i-Scan (Pentax, Токио, Япония).

При NBI-эндоскопии используются эндоскопы с оптическими фильтрами, встроенными внутрь источника света, которые сужают полосу пропускания, усиливая тем самым контрастность кровеносных сосудов и улучшая их визуализацию. Методики FICE и i-Scan основаны на том же физическом принципе, что NBI, однако при их использовании не требуются оптические фильтры в видеоэндоскопе благодаря применению технологии компьютерной оценки спектральных параметров. В отличие от

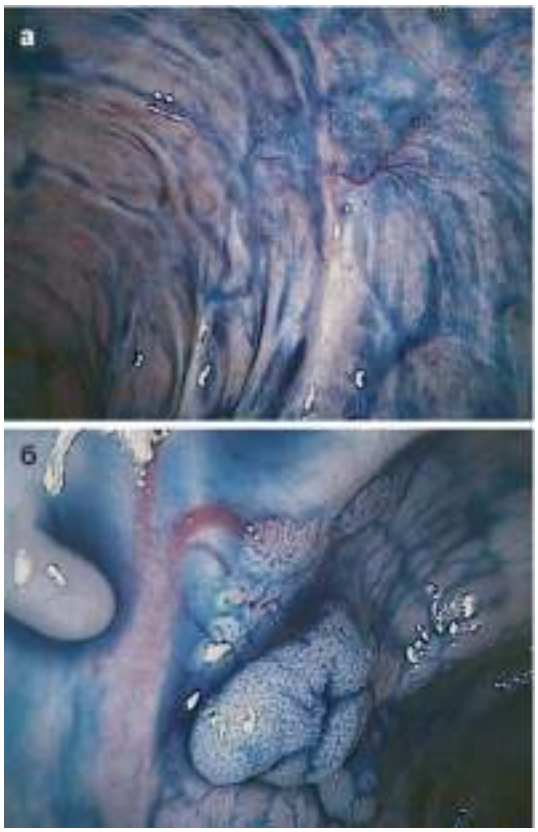


Рис. 2. **Хромоэндоскопия с окрашиванием индигокармином. Улучшенная видимость изменений в слизистой оболочке при длительно текущем неспецифическом язвенном колите (а) и анализ картины ямок желез на участке подозреваемых поражений (б).**

NBI-эндоскопии, при FICE и i-Scan виртуальное эндоскопическое изображение формируется в видеопроцессоре и реконструируется в реальном времени посредством максимального усиления интенсивности суженного синего цвета с одновременным уменьшением до минимальной величины интенсивности суженных полос красного и зеленого цветов; таким способом достигается усиление контрастности капилляров и поверхности СО.

В одном из последних исследований оценивалась эффективность увеличивающей колоноскопии с использованием NBI для диагностики ИЭН при НЯК. Было установлено, что наблюдаемая с помощью NBI неясная картина может служить поводом для дальнейшего обследования и выявления дисплазии у пациентов с НЯК [4]. Другое исследование, включавшее 50 пациентов с длительно текущим НЯК, продемонстрировало умеренную точность диагностики ИЭН методом NBI (чувствительность 75%, специфичность 81%) [5]. Кроме того, NBI может использоваться для определения тяжести воспаления у больных с неактивным НЯК [6].

Совсем недавно показано [7], что использование FICE не повышает вероятность обнаружения язвенных и эрозивных участков СО кишечника при БК [7]. Однако эти предварительные данные нуждаются в подтверждении в более крупных проспективных исследованиях.

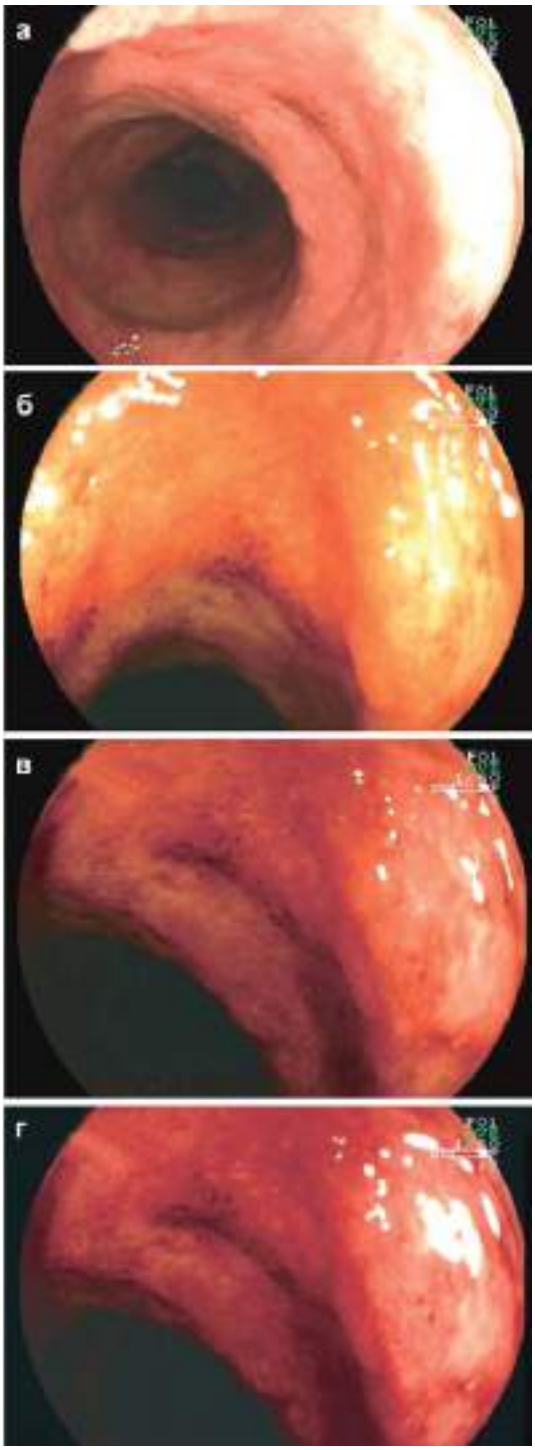


Рис. 3. **Виртуальная хромоэндоскопия с использованием системы FICE.**

а — изображение, полученное с помощью стандартной эндоскопии; б—г — изображения, полученные с использованием системы FICE.

В одном из последних сообщений [8] приводятся результаты оценки эндоскопии с высокой разрешающей способностью по сравнению с эндоскопией в режиме i-Scan и хромоэндоскопией (при использовании 0,1% раствора метиленового синего) для скринингового обследо-

вания больных в целях выявления КРР. Установлено, что i-Scan и хромоэндоскопия позволяют выявить большее число поражений, чем только эндоскопия высокого разрешения. Показано также, что i-Scan позволяет столь же точно диагностировать неоплазию, как и хромоэндоскопия.

Увеличительная эндоскопия

В методике увеличительной эндоскопии (или Zoom-эндоскопии) используются подвижные линзы для варьирования степени увеличения вплоть до 150-кратного (рис. 4). При окрашивании всей ободочной кишки метиленовым синим хромоэндоскопия в комбинации с увеличительной эндоскопией расширяет возможности выполнения прицельной биопсии у больных с длительно текущим НЯК, а также ранней диагностики ИЭН и КРР [2]. При хромоэндоскопии достигается гораздо более достоверная, чем при обычной колоноскопии, корреляция между результатами оценки тяжести (p=0,0002) и объема (p<0,0001) воспаления СО толстой кишки, с одной стороны, и сопутствующими гистологическими изменениями, с другой. Кроме того, хромоэндоскопия позволяет целенаправленно получать больше биопсийного материала и значительно точнее выявлять ИЭН (p=0,003).

Эти наблюдения были подтверждены D. Hurlstone и соавт. [3] в проспективном исследовании, включавшем 162 больных с длительно текущим НЯК, которые обследовались с помощью стандартной колоноскопии. После выявления слабых изменений СО кишечника производили прижизненное окрашивание индигокармином. Затем определяли макроскопический тип и характер окрашивания СО толстой кишки. Хромоэндоскопия с увеличением и прицельной биопсией значительно повышала эффективность диагностики ИЭН и число выявляемых плоских неопластических поражений по сравнению со стандартной колоноскопией.

Самое крупное в настоящее время проспективное исследование, в котором сравнивались результаты обычной и увеличительной эндоскопии, включало 300 больных с НЯК [9]. Увеличивающая визуализации позволила гораздо надежнее, чем стандартная колоноскопия, прогнозировать объем поражений *in vivo* (p<0,0001). Авторы пришли к выводу, что визуализация при большом увеличении является высокочувствительным и специфичным методом «виртуальной биопсии» *in vivo* при НЯК [9]. Высокоточная оптическая биопсия позволяет сократить количество требуемых биоптатов и, таким образом, значительно снизить расходы на проведение патологических исследований.

Спектроскопия

Спектроскопия — комплекс оптических методов, включая флуоресцентную и отражательную спектроскопию, спектроскопию рассеивания света и оптическую когерентную томографию. Результаты спектроскопии зависят от длины волны источника света и особенностей исследуемой ткани. На основании различий спектральных характеристик отраженного клетками света можно определить спектры, специфичные для того или иного расстройства, например ишемии, воспаления или злокачественного заболевания [10].

В одном из исследований флуоресцентная эндоскопия использовалась для взятия биоптатов под оптическим контролем с целью диагностики ИЭН при НЯК. В качестве экзогенного флуорофора применяли 5-аминолевулиновую кислоту. Чувствительность и специфичность методики при выявлении диспластических изменений СО составляли 100 и 62% соответственно [11]. Недавно проведено сравнение методов для обнаружения невидимой плоской ИЭН с использованием флуоресценции протопорфирина IX и стандартной 4-квадрантной биопсии [12]. С помощью стандартной 4-квадрантной биопсии с использованием источника белого света ИЭН выявлена у 7% обследованных пациентов, а с помощью флуоресцентной эндоскопии — у 24% больных (p=0,02). Чувствительность и специфичность дифференциации больных с дисплазией и без нее оценивались в 100 и 81% случаев соответственно. Чувствительность и специфичность дифференциации ткани СО с диспластическими изменениями и в их отсутствие составляли в 73 и 81% соответственно.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия

Методика конфокальной лазерной эндомикроскопии применяется с 2004 г. Она позволяет увидеть СО кишечника *in vivo* в реальном времени при 1000-кратном увеличении во время эндоскопии [13]. В настоящее время имеются два устройства, разрешенных к применению Администрацией США по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами — FDA (рис. 5). Одно устройство встраивается в дистальный наконечник эндо-

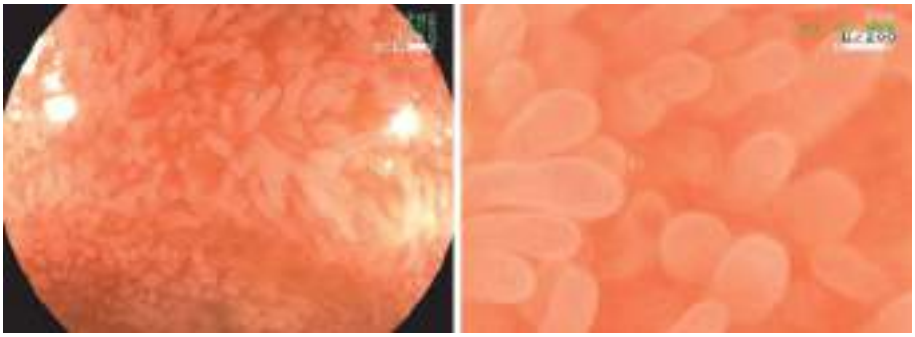


Рис. 4. **Эндоскопия слизистой оболочки подвздошной кишки при большом увеличении у пациента с болезнью Крона в стадии ремиссии. Хорошо видны ворсинки.**

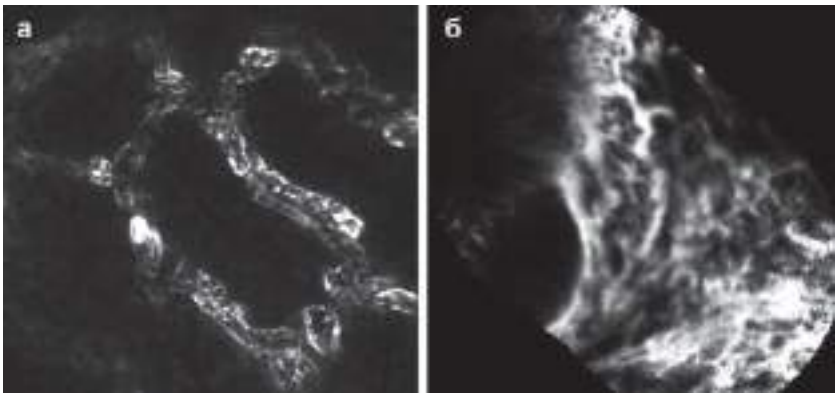


Рис. 5. **Конфокальная лазерная эндомикроскопия с использованием встроенного (iCLE, а) либо автономного (pCLE, б) зондов. Выявляются расширенные микрососуды, повышенная сосудистая проницаемость и нарушенная структура крипт при активном язвенном колите.**

скопа высокого разрешения (iCLE, Pentax, Токио, Япония), а другое представляет собой автономный зонд, свободно проходящий через рабочий канал большинства стандартных эндоскопов (pCLE, Cellvizio, Mauna Technologies, Париж, Франция). Лазерный источник синего света генерирует возбуждающее излучение с длиной волны 488 нм, а отраженный свет определяется на волне >505 нм. При эндомикроскопии требуется применение системных (флуоресцеин) либо топических (акрифлавин, крезиловый фиолетовый) флуоресцентных красителей [14].

Эндомикроскопия позволяет исследовать СО только в ограниченном поле зрения, тотальная эндомикроскопия всего желудочно-кишечного тракта невозможна. Поэтому целенаправленной эндомикроскопии должна предшествовать макроскопическая визуализация подозрительных участков.

В настоящее время проведен ряд исследований с целью оценки возможности использования эндомикроскопии для *in vivo* диагностики ВЗК.

O. Watanabe и соавт. [15] сравнивали эндомикроскопическую картину воспаленной и невоспаленной СО прямой кишки у 17 больных НЯК и у 14 человек контрольной группы. Конфокальные изображения сопоставляли с данными обычного гистопатологического исследования. Эндомикроскопия позволяла визуализировать структуру крипт, капилляров и воспалительных клеток, давая такую же информацию, как гистопатологические методы.

Недавно предложена новая классификация воспалительной активности при НЯК на основании данных эндомикроскопических исследований [16], включая архитектонику крипт и микрососудистые изменения. Авторы продемонстрировали надежность эндомикроскопической оценки воспалительной активности в реальном времени у больных НЯК и достоверную корреляцию ее изменений с гистологическими изменениями (в обоих случаях $p<0{,}001$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Мы предприняли оценку пригодности эндомикроскопии для выявления *in vivo* изменений, ассоциирующихся с БК. Используя зонд pCLE, мы показали, что эндомикроскопия позволяет с высокой точностью определять изменения, ассоциирующиеся с БК. Более того, pCLE с такой же точностью, как гистологическое исследование ($\varkappa=0{,}8$, неопубликованные данные), позволяла выявлять остаточное макроскопическое невидимое воспаление СО.

Согласно существующим методическим указаниям, рекомендуется исследовать большое количество биоптатов при проведении обзорной колоноскопии по поводу НЯК. Однако это не гарантирует выявления всех плоских очагов поражения. Имеется публикация [17], описывающая применение хромоэндоскопии для предварительного выявления поражений при длительно текущем НЯК с целью их последующего эндомикроскопического исследования и сопоставления полученных данных с результатами стандартной эндоскопии с биопсией случайно выбранных участков. При комбинации хромо- и эндомикроскопии выявлено в 4,75 раза больше случаев неоплазии, чем при стандартной колоноскопии ($p=0{,}005$); к тому же, при такой комбинации требовалось на 50% меньше биоптатов ($p=0{,}008$). Наличие неопластических изменений прогнозировалось с чувствительностью 94,7%, специфичностью 98,3% и точностью 97,8%.

В одном из последних исследований проспективно оценивались клиническая необходимость и прогностическая значимость эндомикроскопии при дифференциации *in vivo* дисплазии и аденомоподобных опухолей [18]. Точность эндомикроскопии достигала 97%, а ее результаты полностью соответствовали гистологическому диагнозу ($\varkappa=0{,}91$).

Эндоцитоскопия

Эндоцитоскопия (Olympus, Токио, Япония) — новый метод визуализации, позволяющий получать изображения СО кишечника при 1400-кратном увеличении микроскопа (рис. 6). Для эндоцитоскопии используется контактный световой микроскоп, обеспечивающий визуализацию клеточной структуры поверхностного эпителиального слоя в плоскости, параллельной поверхности СО. Существуют системы для использования в составе дистального наконечника эндоскопа (iEC) или в качестве автономных зондов (pEC). В последнем случае применяются портативные минизонды, которые вводятся через вспомогательный канал обычного эндоскопа. Эта система

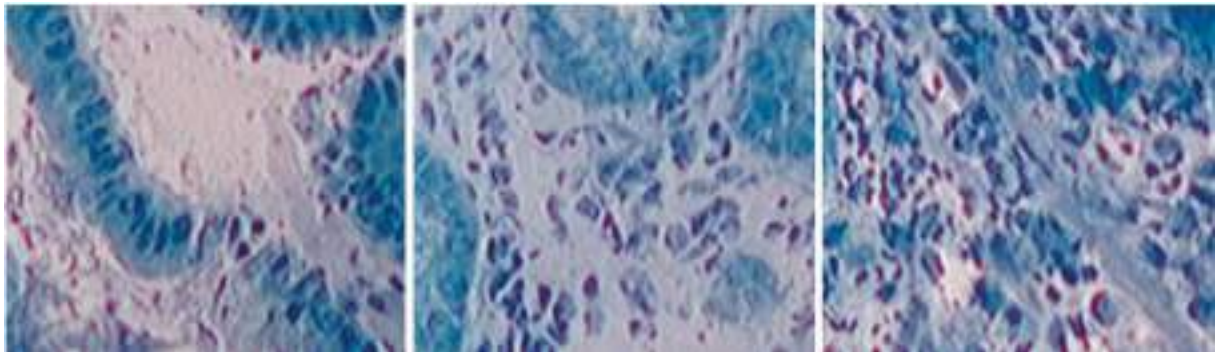


Рис. 6. **Эндоцитоскопия. Позволяет визуализировать различные цитологические и структурные особенности слизистой оболочки, включая размер, взаимное расположение и плотность клеток.**

обеспечивает получение изображений исследуемого участка диаметром около 0,5 мм при сверхвысоком увеличении: ×570 (pEC), ×580 (iEC) или ×1400 (зEC) на 19-дюймовом мониторе. Для эндоцитоскопии необходима предварительная подготовка СО посредством ее обработки адсорбируемыми контрастными красителями, такими как метиленовый синий или толуидиновый синий [19].

Недавно обнаружено, что эндоцитоскопия является ценным инструментом для осмотра поверхности СО кишечника [20—23]. Некоторые авторы предлагают использовать эту методику для оценки *in vivo* состояния СО двенадцатиперстной кишки при целиакии (глютеновой энтеропатии) [21]. Кроме того, эндоцитоскопия позволяет выявлять изменения в нормальной СО, окружающей очаги КРР, и обнаруживать неоплазию в очагах аберрантных крипт [22]. Наконец, показано, что с помощью эндоцитоскопии можно дифференцировать инвазивный рак и аденому толстой кишки [23, 24].

Данные, касающиеся эндоцитоскопической диагностики ВЗК *in vivo*, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее высокая разрешающая способность этой новой методики делает ее перспективной для использования с целью исследования поверхности СО на клеточном и субклеточном уровне.

Капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия (КЭ) разработана для исследования СО тонкой кишки. В настоящее время имеется две системы КЭ. Одна производится компанией Given Imaging (Norcroscc, Джорджия, США), другая — компанией Olympus (Токио, Япония). Капсула, пассивно перемещающаяся по кишечнику за счет перистальтики, передает цветные изображения его внутренней оболочки [25].

КЭ может использоваться для оценки состояния СО тонкой кишки в случаях сомнительного диагноза БК [26]. Из-за опасности задержки капсулы в кишечнике больных с подтвержденной БК предложен модифицированный продукт — капсула, растворяющаяся в течение примерно 30 ч после приема, что обеспечивает ее прохождение. Кроме того, для удаления застрявших капсул применяется баллонная эндоскопия [27]. E. Dubcenko и соавт. проанализировали данные по КЭ у пациентов с БК при подтвержденном поражении тонкой кишки или подозрении на него и сопоставили их с результатами радиологических, эндоскопических и гистологических исследований [28]. Окончательный диагноз поражения тонкой кишки вследствие активной БК был поставлен у 74% пациентов. Чувствительность и специфичность методики КЭ составила 89,6 и 100% соответственно, а прогностическая ценность положительного и отрицательного полученного с ее помощью результата — 100 и 76,9% [28]. Кроме того, показано, что КЭ имеет преимущества перед push-энтероскопией и энтероклизисом [29].

Заключение

Современные эндоскопические методы произвели революцию в диагностике и лечении ВЗК. Их новейшие варианты позволяют обнаруживать все больше и больше особенностей строения СО и подслизистой основы кишечника. Однако из-за большого увеличения и, соответственно, уменьшения поля зрения необходимо обязательно проводить предварительную оценку участков СО, в которых предполагается поражение. Хромоэндоскопия с использованием технологий витального или виртуального окрашивания позволяет выявлять ограниченные поражения, а конфокальная лазерная эндомикроскопия или эндоцитоскопия — с высокой точностью прогнозировать ИЭН. Вместе с тем для оценки применения описанных новых методик эндоскопической визуализации в клинической практике необходимы дальнейшие исследования. Более того, в настоящее время отсутствует система возмещения расходов на обследование больных прогрессивными методами эндоскопической визуализации, включая эндомикроскопию, эндоцитоскопию и спектроскопию. Поэтому традиционная эндоскопия с забором множественных биоптатов из случайно выбранных участков остается «золотым стандартом» диагностики ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Connell W.R., Lennard-Jones J.E., Williams C.B., Talbot I.C., Price A.B., Wilkinson K.H.* Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1994; 107: 934—944.
2. *Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M., Koehler H.H., Stolte M., Kanzler S., Nafe B., Jung M., Galle P.R., Neurath M.F.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 124: 880—888.
3. *Hurlstone D.P., McAlindon M.E., Sanders D.S., Koegh R., Lobo A.J., Cross S.S.* Further validation of high-magnification chromoscopic-colonoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004; 126: 376—378.
4. *Matsumoto T., Kudo T., Jo Y., Esaki M., Yao T., Iida M.* Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. Gastrointest Endosc 2007; 66: 957—965.
5. *van den Broek F.J., Fockens P., van Eeden S., Reitsma J.B., Hardwick J.C., Stokkers P C., Dekker E.* Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. Gut 2008; 57: 1083—1089.
6. *Kudo T., Matsumoto T., Esaki M., Yao T., Iida M.* Mucosal vascular pattern in ulcerative colitis: observations using narrow band imaging colonoscopy with special reference to histologic inflammation. Int J Colorectal Dis 2009; 24: 495—501.
7. *Neumann H., Fry L.C., Bellutti M., Malfertheiner P., Mönkemüller K.* Double-balloon enteroscopy-assisted virtual chromoendoscopy for small-bowel disorders: a case series. Endoscopy 2009; 41: 468—471.
8. *Hoffman A., Kagel C., Goetz M., Tresch A., Mudter J., Biesterfeld S., Galle P.R., Neurath M.F., Kiesslich R.* Recognition and characterization of small colonic neoplasia with highdefinition colonoscopy using i-Scan is as precise as chromoendoscopy. Dig Liver Dis 2010; 42: 45—50.
9. *Hurlstone D.P., Sanders D.S., McAlindon M.E., Thomson M., Cross S.S.* High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis: a valid tool for in vivo optical biopsy and assessment of disease extent. Endoscopy 2006; 38: 1213—1217.
10. *Hommes D.W., van Deventer S.J.* Endoscopy in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2004; 126: 1561—1573.
11. *Messmann H., Endlicher E., Freunek G., Rümmele P., Schölmerich J., Knüchel R.* Fluorescence endoscopy for the detection of low and high grade dysplasia in ulcerative colitis using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. Gut 2003; 52: 1003—1007.
12. *Ortner M.A., Fusco V., Ebert B., Sukowski U., Weber-Eibel J., Fleige B., Stolte M., Oberhuber G., Rinneberg H., Lochs H.* Time-gated fluorescence spectroscopy improves endoscopic detection of low-grade dysplasia in ulcerative colitis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 312—318.
13. *Kiesslich R., Burg J., Vieth M., Gnaendiger J., Enders M., Delaney P., Polglase A., McLaren W., Janell D., Thomas S., Nafe B., Galle P.R., Neurath M.F.* Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. Gastroenterology 2004; 127: 706—713.
14. *Neumann H., Kiesslich R., Wallace M.B., Neurath M.F.* Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications. Gastroenterology 2010; 139: 388—392, 392.e1—e2.
15. *Watanabe O., Ando T., Maeda O., Hasegawa M., Ishikawa D., Ishiguro K., Ohmiya N., Niwa Y., Goto H.* Confocal endomicroscopy in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: Suppl 2: S286—S290.
16. *Li C.Q., Xie X.J., Yu T., Gu X.M., Zuo X.L., Zhou C.J., Huang W.Q., Chen H., Li Y.Q.* Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1391—1396.
17. *Kiesslich R., Goetz M., Lammersdorf K., Schneider C., Burg J., Stolte M., Vieth M., Nafe B., Galle P.R., Neurath M.F.* Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132: 874—882.
18. *Hurlstone D.P., Thomson M., Brown S., Tiffin N., Cross S.S., Hunter M.D.* Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: differentiating dysplasia-associated lesional mass and adenoma-like mass. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1235—1241.
19. *Kwon R.S., Wong Kee Song L.M., Adler D.G., Conway J.D., Diehl D.L., Farraye F.A., Kantsevoy S.V., Kaul V., Kethu S.R., Mamula P., Pedrosa M.C., Rodriguez S.A., Tierney W.M.* Endocytoscopy Gastrointest Endosc 2009; 70: 610—613.
20. *Neumann H., Vieth M., Neurath M.F., Fuchs F.S.* In Vivo Diagnosis of Small-Cell Lung Cancer by Endocytoscopy. J Clin Oncol 2010; Epub ahead of print.
21. *Pohl H., Rösch T., Tanczos B.T., Rudolph B., Schlüns K., Baumgart D.C.* Endocytoscopy for the detection of microstructural features in adult patients with celiac sprue: a prospective, blinded endocytoscopy-conventional histology correlation study. Gastrointest Endosc 2009; 70: 933—941.
22. *Cipolletta L., Bianco M.A., Rotondano G., Piscopo R., Meucci C., Prisco A., Cipolletta F., de Gregorio A., Salvati A.* Endocytoscopy can identify dysplasia in aberrant crypt foci of the colorectum: a prospective in vivo study. Endoscopy 2009; 41: 129—132.
23. *Neumann H., Vieth M., Neurath M.F.* Endocytoscopy-Based Detection of Focal High-Grade Intraepithelial Neoplasia in Colonic Polyps. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; Epub ahead of print.
24. *Sasajima K., Kudo SE., Inoue H., Takeuchi T., Kashida H., Hidaka E., Kawachi H., Sakashita M., Tanaka J., Shiokawa A.* Real-time in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. Gastrointest Endosc 2006; 63: 1010—1017.
25. *Mishkin D.S., Chuttani R., Croffie J., Disario J., Liu J., Shah R., Somogyi L., Tierney W., Song L.M., Petersen B.T.* ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. Gastrointest Endosc 2006; 63: 539—545.
26. *Papadakis K.A., Lo S.K., Fireman Z., Hollerbach S.* Wireless capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected or known Crohn's disease. Endoscopy 2005; 37: 1018—1022.
27. *Mönkemüller K., Bellutti M., Fry L.C., Malfertheiner P.* Enteroscopy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; 22: 789—811.
28. *Dubcenco E., Jeejeebhoy K.N., Petroniene R., Tang S.J., Zalev A.H., Gardiner G.W., Baker J.P.* Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. Gastrointest Endosc 2005; 62: 538—544.
29. *Chong A.K., Taylor A., Miller A., Hennessy O., Connell W., Desmond P.* Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. Gastrointest Endosc 2005; 61: 255—261.

Терапия хронического гепатита В у отдельных групп населения

Источник: *Rapti I.N., Hadziyannis S.J.* Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. Expert Rev Gastroenterol. Hepatol 2011; 5 (3): 323—339

Все лекарственные средства, используемые в настоящее время для лечения хронического гепатита В, с целью подтверждения их эффективности и безопасности испытывались в клинических исследованиях, включавших большое число больных. Однако многие больные исключались из таких исследований в связи с наличием у них декомпенсированного цирроза печени, тяжелых сопутствующих заболеваний или противопоказаний к лечению хронического гепатита В. В эту группу входят больные с инфекцией вирусами гепатита D и C, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, пациенты, перенесшие трансплантацию органов, получавшие химиотерапию или иное иммуносупрессивное лечение, больные с терминальной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе, пациенты с острым или фульминантным гепатитом В, дети и беременные женщины. В настоящей публикации обсуждаются многие аспекты лечения больных этих особых категорий, учитывая их существенную долю в общем числе пациентов с хроническим гепатитом В, а также то большое значение, которое имеет для них адекватная противовирусная терапия.

Ключевые слова: коинфекции, декомпенсированный цирроз печени, иммунокомпрометированные лица, беременные, больные, находящиеся на гемодиализе, особые группы, лечение хронического гепатита В.

В III фазе клинических испытаний лекарственных средств, предшествующих регистрации, оцениваются их эффективность и безопасность для больных, отобранных на основании специальных строгих критериев включения в исследование и исключения. Многие больные хроническим гепатитом В (ХГВ), с которыми врачи сталкиваются в повседневной клинической практике, не удовлетворяют критериям отбора в базовые исследования еще не сертифицированных фармакологических препаратов. Таких пациентов обычно относят к особым группам. Однако многие из них, например, на поздних стадиях заболевания печени, в большей степени нуждаются в лечении, чем пациенты в менее тяжелом состоянии, которых обычно и включают в клинические испытания. В связи с этим очевидны важность и клиническая значимость стратегий и парадигм терапии больных, образующих особые группы [1].

Пациенты особых групп подразделяются на несколько категорий и подкатегорий в зависимости от их специфических особенностей и клинической симптоматики. У большинства из них имеется либо прогрессирующее поражение печени, либо сопутствующая патология, осложняющая течение основного заболевания. Это служит причиной противопоказаний к лечению стандартными методами и средствами и, таким образом, значительно затрудняет ведение больных особых категорий. В подобные группы входят также дети, подростки, женщины детородного возраста и беременные. Ниже перечислены основные категории больных, инфицированных вирусом гепатита В (HBV) и относимых к особым группам:

— пациенты с компенсированным и чаще декомпенсированным циррозом печени (ЦП) в исходе HBV-инфекции;

— больные, перенесшие трансплантацию солидного органа, а также пациенты, которые получают либо будут получать химиотерапию или иммуносупрессивную терапию;

— больные, получающие профилактическую терапию против HBV после пересадки печени;

— пациенты с коинфекциями вирусов гепатита С (HCV), гепатита D (HDV) и ВИЧ;

— лица с острым и фульминантным гепатитом В;

— беременные женщины;

— дети;

— лица, находящиеся на гемодиализе и после пересадки почек.

Подходы к лечению пациентов перечисленных групп совершенствовались на протяжении многих лет; при их описании в настоящей статье основное внимание уделяется наиболее часто встречающимся или требующим специфического лечения заболеваниям.

Пациенты с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени в исходе HBV-инфекции

Цель противовирусной терапии у больных с компенсированным ЦП состоит в предотвращении дальнейшего развития заболевания — декомпенсации ЦП, формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерти в результате печеночной недостаточности. Иными словами, противовирусная терапия ЦП в исходе HBV-инфекции направлена на профилактику прогрессирования гистологических изменений в печени и развития тяжелых осложнений заболевания. При назначении противовирусной терапии больным с ЦП не следует ориентироваться на высокую активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), поскольку на поздних стадиях заболевания ее уровень может быть в норме [2]. Терапия интерфероном-α (ИФН-α) повышает риск возникновения сепсиса, а также декомпенсации заболевания печени; тем не менее эта терапия может быть рекомендована больным с компенсированным ЦП при условии тщательного наблюдения за их состоянием [3].

Терапией выбора (первого ряда) является прием внутрь противовирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (АН) на протяжении неопределенно длительного времени с использованием средств с высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV, таких как энтекавир или тенофовир [2]. Если применение этих препаратов невозможно (из-за их отсутствия или высокой стоимости), показана терапия ламивудином — безопасным легкодоступным и недорогим лекарственным средством, которое желательно применять в комбинации с адефовиром или тенофовиром, чтобы свести к минимуму риск развития резистентности. При этом

необходим тщательный контроль количественного содержания ДНК HBV (уровня вирусной нагрузки); предпочтительно контролировать уровень ДНК каждые 24 или 48 нед, используя высокочувствительные методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) с нижним порогом чувствительности 10—15 МЕ/мл. В соответствии с методическими указаниями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) задачей терапии является возможно более значимое снижение уровня ДНК HBV, в идеале до величины ниже чувствительности метода определения с помощью ПЦР в реальном времени [2]. Если спустя год после начала лечения ДНК HBV продолжает определяться в крови, то необходимо дополнить терапию другим АН, не дающим перекрестной реакции с применяемым препаратом, а не просто заменять последний новым АН [4]. Согласно рекомендациям EASL, лишь снижение у пациента уровня ДНК HBV по истечении 24- или 48-недельной терапии АН должно рассматриваться как частичный вирусологический ответ; такая ситуация возможна при использовании любого АН в зависимости от активности препарата и имеющегося генетического барьера к развитию резистентности HBV [2]. Таким образом, если больные ЦП получают терапию ламивудином или телбивудином без эффекта, несмотря на соблюдение предписанного режима, им следует рекомендовать добавить к лечению тенофовир. Если же они используют адефовир, то лечение должно быть дополнено энтекавиром. Такой подход помогает предупреждать развитие множественной лекарственной устойчивости [5]. Некоторые специалисты предлагают пациентам, использующим энтекавир или тенофовир, применять оба препарата вместе во избежание формирования резистентности в долгосрочной перспективе. Однако безопасность такой комбинированной терапии на протяжении длительного периода неизвестна [2]. Резистентность может проявляться в форме тяжелых обострений основного заболевания, иногда приводящих к декомпенсированной печеночной недостаточности и смерти [6]. В то же время исследование GLOBE и ряд других предшествующих исследований продемонстрировали, что быстрое снижение уровня ДНК HBV в течение первых 24 нед терапии АН ассоциируется с низкой резистентностью и более благоприятным результатом лечения [7].

Опубликованные в 2008 г. J. Sung и соавт. результаты метаанализа данных по лечению больных с HBV-инфекцией свидетельствуют о том, что у больных с ЦП, получавших ИФН-α, ГЦК встречалась достоверно реже, чем у пациентов, не получавших противовирусную терапию (рис. 1) [8]. Даже более старые и менее активные препараты (ламивудин и адефовир) достаточно эффективно предотвращали развитие ГЦК у больных с ЦП (рис. 2) [8]. Это наблюдение было подтверждено и в ходе метаанализа, недавно выполненного G. Papatheodoridis и соавт., которые показали, что у пациентов с ЦП в исходе HBV-инфекции, получающих противовирусную терапию, сохраняется риск возникновения ГЦК, но этот риск гораздо ниже, чем у больных, не получающих лечения [9].

Пятилетняя выживаемость больных с декомпенсированным ЦП составляет 14—35% по сравнению с 85% при

Исследование, год (ссылка)*	Интерферон, n/N	Плацебо/отсутствие терапии, n/N	ОР 95% ДИ	ОР 95% ДИ	Период отдаленных наблюдений, годы
(a) Цирроз					
Fattovich, 1997 [17]	4/40	6/50		0,83 (0,25–2,75)	7,2
Benvegnu, 1988 [18]	1/13	7/24		0,26 (0,04–1,92)	6,0
Brunetto, 1998 [19]	8/49	18/97		0,88 (0,41–1,88)	5,8
Ikeda, 1998 [20]	10/94	51/219		0,46 (0,24–0,86)	7,0
Di Marco, 1999 [22]	2/26	6/60		0,77 (0,17–3,56)	7,8
Lin, 2007 [28]	3/19	14/25		0,28 (0,09–0,84)	6,5
Промежуточная сумма (95%, ДИ)	241	475		0,53 (0,36–0,78)	
Общее число событий: 28 (интерферон), 102 (плацебо/отсутствие терапии)				Число больных с ГЦК : контроли: 21,5% Число больных, получавших интерферон: 11,6%	
Тест на гетерогенность: X^2=4,45, d.f. =5 (p=0,49)					
Тест на суммарный эффект: Z = 3,19 (p = 0,001)					
(b) Отсутствие цирроза					
Di Marco, 1999 22]	0/83	0/133		Не поддается оценке	7,8
Mazzella, 1999 [23]	1/33	2/31		0,47 (0,04–4,92)	7,2
Lin, 2007 [28]	2/214	372		0,97 (0,14–6,84)	6,5
Промежуточная сумма (95% ДИ)	330	372		0,72 (0,16–3,15)	
Общее число событий: 3 (интерферон) 4 (плацебо/отсутствие терапии)				Число больных с ГЦК : контроли: 1,1% Число больных, получавших интерферон: 0,9%	
Тест на гетерогенность: X^2= 0,22, d.f. =5 (p=0,49)					
Тест на суммарный эффект: Z =0,44 (p=0,001)					

***Рис. 1*. Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы интерфероном при циррозе печени, ассоциированном с гепатитом В (по [8]).**

Здесь и на рис. 2: * — ссылки на рисунке соответствуют ссылкам в работе [8]; d.f. — степень свободы; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

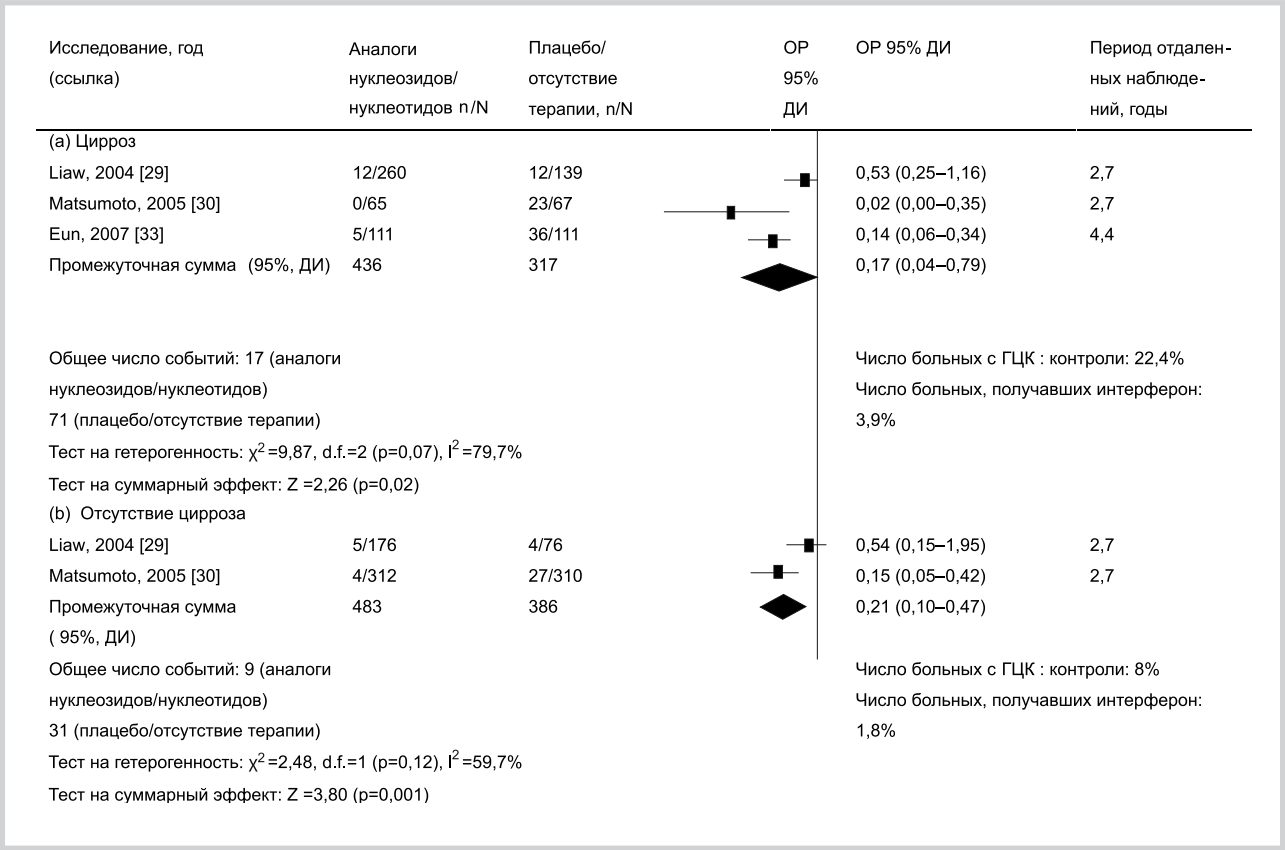


Рис. 2. **Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы при использовании АН (ламивудина и адефовира) при циррозе печени, ассоциированном с гепатитом В (по [8]).**

гепатите В с компенсированным ЦП [10, 11]. По этой причине таким больным следует рекомендовать противовирусную терапию даже при низком уровне ДНК HBV, чтобы предотвратить реактивацию HBV-инфекции [2]. Лечение этих больных и последующее наблюдение за ними необходимо проводить в специализированных клиниках, поскольку многие из них являются кандидатами для пересадки печени. Продолжение противовирусной терапии после трансплантации печени необходимо, чтобы уменьшить риск рецидива ГЦК в пересаженном органе [2]. Лечение ламивудином или адефовиром больных с декомпенсированным ЦП в исходе HBV-инфекции, находящихся в листе ожидания на пересадку печени, улучшало их выживаемость и часто устраняло необходимость трансплантации печени [12—14].

Доказаны эффективность и безопасность лечения больных с декомпенсированным ЦП, находящихся в листе ожидания, с использованием ламивудина и адефовира, тогда как безопасность новейших АН нуждается в серьезном анализе. В 2009 г. в журнале «Hepatology» опубликована статья, посвященная использованию энтекавира для лечения больных с терминальной стадией печеночной недостаточности [15]. У 5 из 16 пациентов, получавших энтекавир, развился лактацидоз; у 4 его удалось устранить после отмены препарата, однако пятый больной умер. Состояние всех 5 пациентов оценивалось по шкале MELD (модели для терминального заболевания печени) в 20 баллов и более. Наличие лактацидоза коррелировало с результатами оценки по шкале MELD (p<0,005) и с такими характеристиками, как концентрация билирубина и креатинина, а также с международным нормализованным отношением (МНО). Однако терапия энтекавиром в дозе 0,5 мг/сут в группе из 70 ранее не леченных больных с декомпенсированным ЦП в исходе HBV-инфекции спустя 12 мес вызывала улучшение 2 или более показателей по шкале Чайлд—Пью. В то же время частота выявления отрицательных результатов определения ДНК HBV, нормализации уровня АлАТ и сероконверсии по HBeAg была одинаковой в группах с компенсированным и декомпенсированным ЦП [16]. В нескольких небольших исследованиях с использованием тенофовира для лечения пациентов с декомпенсированным ЦП при HBV-инфекции продемонстрированы нормализация уровня АлАТ, исчезновение ДНК HBV и улучшение показателей по шкале Чайлд—Пью [17]. На упаковке всех разрешенных к применению АН имеется предупреждение об их возможной токсичности для митохондрий, которая может вести к лактацидозу, миопатии и даже токсическому гепатиту. Необходимы более крупные исследования для подтверждения эффективности и безопасности новейших АН у пациентов с нарушениями функции печени [18].

В 2011 г. опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого исследования II фазы продолжительностью 48 нед, в которое включались больные с декомпенсированной HBV-инфекций [19]. В этом исследовании 112 пациентов с декомпенсированным ЦП в исходе HBV-инфекции были рандомизированы на 3 группы в соотношении 2:2:1. Пациенты, у которых лечение ламивудином

в предшествующем периоде было неэффективным и/или имелись мутации устойчивости к ламивудину, получали лечение тенофовиром (300 мг) или тенофовиром в фиксированной комбинации с эмтрицитабином (300 мг/200 мг) либо энтекавиром (0,5 или 1 мг). Все три схемы терапии оказались одинаково эффективными и, что более важно, безопасными — лечение хорошо переносилось больными исследуемых групп. Частота выраженных побочных реакций, в частности в почках, в отдельных подгруппах существенно не различалась. Таким образом, это исследование подтвердило безопасность терапии тенофовиром и энтекавиром (по крайней мере, на протяжении 48 нед) у пациентов с декомпенсированным ЦП и позволило рекомендовать использование этих препаратов как наиболее эффективных для лечения больных с высоким генетическим барьером лекарственной резистентности.

В нескольких исследованиях, включая рассмотренное выше, несмотря на развитие вирусологического ответа, продемонстрирована высокая смертность больных в течение первых 6 мес лечения [19, 20]. Выживаемость больных в течение 6 мес была ассоциирована с повышенным уровнем билирубина, креатинина и ДНК HBV; она не зависела от быстроты формирования вирусологического ответа. Поэтому пациентам с высоким риском смерти, несмотря на снижение вирусной нагрузки на фоне противовирусной терапии, показана пересадка печени. Если на фоне противовирусной терапии состояние больного стабилизируется, то рекомендовано продолжение лечения в течение длительного периода [18, 21].

Пациенты с HBV-инфекцией, получающие иммуносупрессивную терапию или цитотоксическую химиотерапию

Реактивация HBV наблюдается у 20—50% больных ХГВ и носителей HBV, получающих иммуносупрессивную или противоопухолевую химиотерапию. Чаще всего обострения заболевания печени проходят бессимптомно, однако известны случаи значительного повышения концентрации билирубина, декомпенсации функции печени и даже смерти больных [22]. Реактивация HBV обычно отмечается при химиотерапии с использованием кортикостероидов и ритуксимаба [23, 24]. Далее перечисляются клинические состояния, которые повышают риск реактивации HBV у инфицированных им пациентов:

— гематологические расстройства, такие как острая и хроническая лейкемия, лимфома, множественная миелома, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, миелодиспластический синдром и апластическая анемия;

— ревматические заболевания;

— воспалительные заболевания кишечника при лечении иммуносупрессивными лекарственными средствами, в частности инфликсимабом или другими анти-ФНО препаратами;

— опухоли солидных органов в условиях химиотерапии;

— реактивация у пациентов, имеющих поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), после трансартериальной хемоэмболизации для лечения ГЦК [25, 26].

С учетом растущего числа пациентов группы риска с описанными расстройствами, многим из которых после иммуносупрессивной терапии назначаются биологические препараты, был разработан алгоритм их скринингового обследования, профилактики и лечения (рис. 3, 4) [27—29].

Перед началом цитотоксической химиотерапии определяют поверхностный антиген HBV, антитела к ядерному антигену HBV (anti-HBcor) и антитела к поверхностному антигену HBV (anti-HBs). При отрицательных результатах определения этих маркеров и в отсутствие необходимости в химиотерапии проводят вакцинацию против HBV (по схеме 0—1—6). В случае обнаружения HBsAg определяют содержание ДНК HBV и начинают противовирусную терапию, независимо от уровня вирусной нагрузки, с обязательным мониторингом уровней АлАТ и ДНК HBV в последующем; противовирусное лечение прекращают через 6—12 мес после завершения химиотерапии.

При отрицательных результатах определения HBsAg и anti-HBs на фоне наличия anti-HBcor вводят первую дозу вакцины. Спустя 2—4 нед снова определяют anti-HBs; в

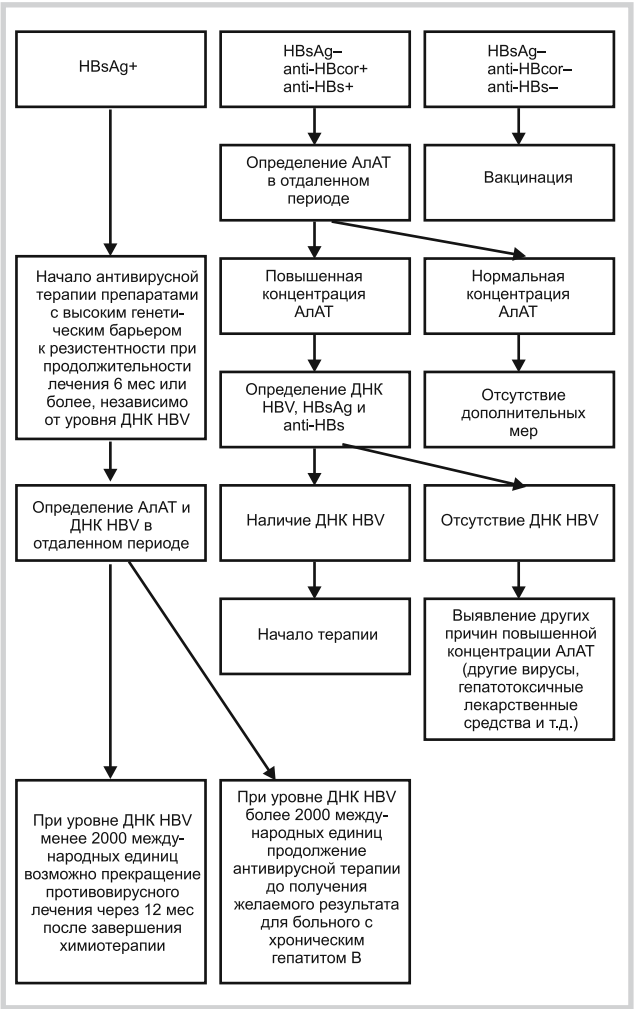


Рис. 3. **Алгоритм скринингового обследования и лечения пациентов с иммунной недостаточностью и признаками активной либо предшествовавшей инфекции вирусом гепатита В (по [2, 28—30]).**

Здесь и на рис. 4: АлАТ — аланинаминотрансфераза; anti-HBcor — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В; anti-HBs — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; ХГВ — хронический гепатит В.

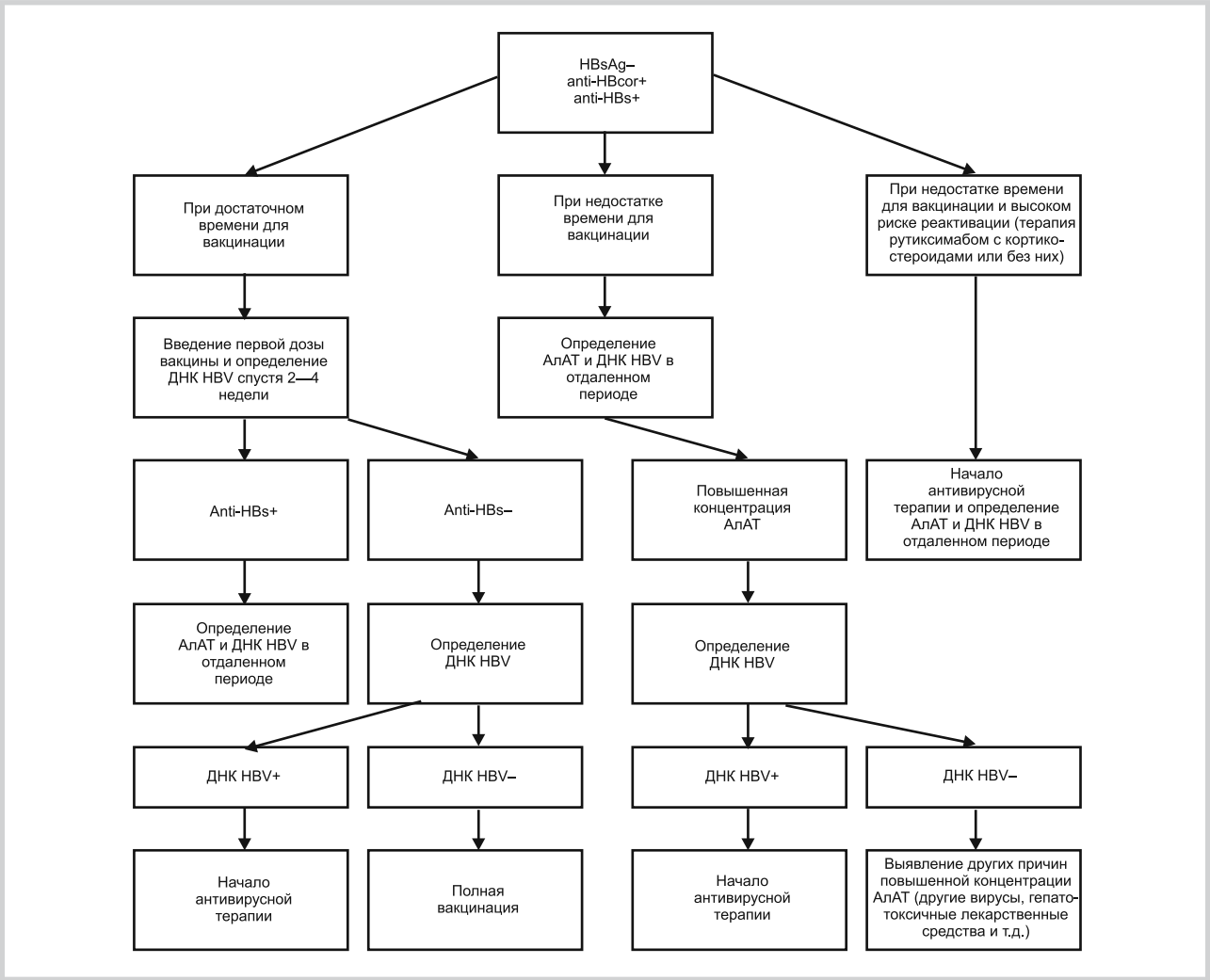


Рис. 4. **Алгоритм скринингового обследования и лечения пациентов с иммунной недостаточностью при HBsAg–/anti-HBcor+/anti-HBs–.**

случае положительного результата, свидетельствующего о наличии инфекции HBV в прошлом, противовирусное лечение не требуется. Если же результат отрицательный, то проводят определение ДНК HBV; при наличии последней начинают противовирусную терапию. В отсутствие ДНК HBV завершают вакцинацию. Некоторые авторы считают, что пациентам, которым показана химиотерапия (преимущественно с использованием таких биологических препаратов, как ритуксимаб) в сочетании с кортикостероидами, лучше начать профилактическое противовирусное лечение, если у них имеются маркеры предшествовавшей инфекции HBV (HBsAg–/anti-HBs+), ввиду повышенного риска обратной сероконверсии [27]. Недавно Шотландская группа вирусного гепатита (Scottish Viral Hepatitis Group) и Шотландская группа вирусологической диагностики (Scottish Diagnostic Virology Group) предложили использовать ламивудин в дозе 100 мг/сут для лечения больных с HBsAg–/anti-HBs+ [30]. Однако в районах умеренно и высокоэндемичных по гепатиту В подобное лечение всех пациентов с HBsAg–/anti-HBs+, которым предстоит химиотерапия, привело бы к передозировке. Если у таких больных повышен риск реактивации вируса (из-за приема ритуксимаба в сочетании с кортикостероидами или без них), рекомендовано начать лечение аналогами нуклеозидов. Остальным же (в отсутствие у них ДНК HBV и при недостатке времени на вакцинацию по вышеописанной схеме) показано тщательное наблюдение, включая определение уровня АлАТ каждые 2—4 нед на протяжении всего периода химиотерапии. Противовирусное лечение таким пациентам назначают в том случае, если повышенный уровень АлАТ сочетается с увеличением содержания ДНК HBV (признак реактивации).

Наконец, в отсутствие HBsAg при положительных результатах определения anti-HBs и anti-HBcor можно начинать цитотоксическую химиотерапию с тщательным мониторингом уровня АлАТ. В отсутствие его повышения не требуются никакие дополнительные меры; если же ферментативная активность возрастает, следует срочно определить содержание ДНК HBV и при ее обнаружении начать противовирусную терапию. Если же ДНК HBV отсутствует, несмотря на высокую концентрацию АлАТ, следует попытаться выявить другие факторы, которые могли послужить причиной воспаления и дисфункции печени (например, токсическое действие лекарственных средств) [27, 28].

В большинстве предшествовавших исследований ламивудин использовали в профилактических целях; при этом выявлены уменьшение скорости реактивации HBV,

снижение тяжести обострений и снижение общей смертности [31—33]. Вместе с тем отмечалось возобновление репликации вируса после прекращения терапии ламивудином, в частности у пациентов, которым противовирусная терапия была назначена на фоне высокой исходной вирусной нагрузки (более 2000 МЕ/мл) [34]. HBsAg-позитивные пациенты с высоким содержанием ДНК HBV (более 2000 МЕ/мл) до начала цитотоксической химиотерапии и после ее окончания нуждаются в продолжении противовирусного лечения вплоть до достижения терапевтического и вирусологического эффекта. Такие пациенты являются не просто асимптоматическими носителями HBV, а должны расцениваться как больные ХГВ, независимо от наличия или отсутствия у них других заболеваний [35]. Пациентам с HBV-инфекцией всех других категорий (описанные выше асимптоматические носители, больные, имеющие anti-HBcor и ДНК HBV, и др.) противовирусное лечение следует начинать за 2—3 нед до первого дня цитотоксической химиотерапии. Продолжение противовирусной терапии рекомендовано в течение 6 мес после окончания химиотерапии или на протяжении 12 мес после отмены биологических препаратов (например, ритуксимаба). Хотя в большинстве исследований в качестве профилактического противовирусного средства использовался ламивудин, имеются сообщения о применении с той же целью адефовира, тенофовира или энтекавира [35]. Тенофовир и энтекавир предпочтительны при ожидаемой продолжительности терапии более 6 мес благодаря их высокому генетическому барьеру к развитию резистентности HBV. В других случаях можно использовать также ламивудин и телбивудин [35].

Профилактика HBV-инфекции после пересадки печени

Ранее HBV-инфекция считалась относительным противопоказанием к пересадке печени, поскольку единственным доступным лекарственным средством в этом случае был ИФН-α. По этой причине многие больные были оперированы в состоянии виремии, следствием чего было реинфицирование трансплантата. Ситуация изменилась после появления АН и применения высоких доз специфического иммуноглобулина против гепатита В (HBIg) после трансплантации. В настоящее время результаты пересадки печени у пациентов с гепатитом В сопоставимы или даже лучше, чем при других заболеваниях [36]. В этом контексте использование HBIg после пересадки печени в сочетании с АН во время трансплантации или сразу после нее рассматривается как стандартная тактика, предназначенная для предотвращения реинфекции пересаженного органа [37]. При проведении исследований, цель которых — определение оптимальных доз HBIg и подбор наилучших комбинаций АН и HBIg, следует иметь в виду, что наличие и содержание ДНК HBV, а также состояние противовирусной резистентности непосредственно перед трансплантацией являются наиболее важными детерминантами исхода лечения и вероятности реактивации HBV в трансплантате. Установлено, что уровень ДНК HBV и наличие мутаций, определяющих резистентность к инфекции, накануне трансплантации положительно коррелируют с количеством HBIg, необходимого для обеспечения в предоперационном периоде такого содержания антител к поверхностному антигену HBV, которое требуется для защиты трансплантата. Такая же корреляция существует с риском рецидивов инфекции HBV [38, 39]. Несколько относительно непродолжительных исследований показали, что высокое содержание ДНК HBV в предоперационном периоде ассоциируется с низкими титрами anti-HBs после трансплантации, а последние — с рецидивами HBV-инфекции. Установлено также, что при содержании ДНК HBV менее 300 копий/мл добавление адефовира к терапии ламивудином в течение первого года после пересадки печени позволяет отменить HBIg без повышения риска рецидива [40—42].

Учитывая изложенное, можно следующим образом сформулировать общие рекомендации по трансплантации печени у HBsAg-положительных пациентов. Если содержание ДНК HBV в предоперационном периоде не превышает 10 000 МЕ/мл, а устойчивость вируса к лекарственным средствам отсутствует, то риск рецидива невелик и пациент может быть переведен на более низкие дозы HBIg и монотерапию АН. Если же предоперационный уровень ДНК HBV превышает 20 000 МЕ/мл и/или вирус устойчив к применяемым препаратам, то показано длительное использование HBIg в сочетании с мощными противовирусными средствами (в форме моно- или комбинированной терапии) для обеспечения надежного контроля резистентного штамма HBV [43]. Показано, что в случае устойчивости HBV к ламивудину дополнение терапии адефовиром после пересадки печени, а также у пациентов с тяжелым клиническим течением повторной инфекции HBV, значительно повышало эффективность лечения [13]. Новые высокоактивные АН (тенофовир и энтекавир), характеризующиеся высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV, могут заменить ламивудин и адефовир, однако для изучения этих препаратов в контексте пересадки печени необходимы крупные исследования.

Коинфекции с HCV, HDV и ВИЧ

Коинфекция с HCV

Хроническая коинфекция HBV/HCV встречается у 7—15% пациентов с хронической HBV-инфекцией. Она чаще наблюдается у внутривенных наркоманов, у лиц, многократно подвергавшихся переливанию крови, а также в эндемичных районах. Коинфекция HBV/HCV характеризуется более тяжелым клиническим течением и большей частотой развития ЦП и ГЦК, чем при моноинфекции HBV [44, 45].

В перекрестном исследовании, проведенном на базе 14 медицинских центров Италии, участвовали 837 пациентов с HBsAg в крови, из них 59 больных были anti-HCV-положительными, а 69 — anti-HDV-положительными. ЦП был диагностирован у 15% больных с HBV-инфекцией, у 29% — с коинфекцией HBV/HCV и у 43% — с коинфекцией HBV/HDV [44]. Вирус гепатита С обычно подавляет репликацию HBV. Тем не менее во многих случаях возникает динамическая интерференция между HBV и HCV, а уровень вирусной нагрузки часто варьирует [46].

Коинфекция HBV/HCV, по-видимому, не влияет на эффективность комбинированной терапии пегилированными интерферонами (ПЕГ-ИФН) и рибавирином или стандартным ИФН и рибавирином, поскольку частота формирования устойчивого вирусологического ответа у пациентов с моноинфекцией HCV и коинфекцией HBV/HCV не различалась [47—49]. Более того, в одном из исследований при использовании обычного ИФН и рибавирина у 21% пациентов с коинфекцией HBV/HCV и развитием устойчивого вирусологического ответа на лечение

через 2 года после прекращения противовирусной терапии в крови исчезал HBsAg [50]. Вместе с тем исследование C. Liu и соавт. с использованием ПЕГ-ИФН и рибавирина показало, что у 36% больных с исходно неопределяемым уровнем ДНК HBV отмечалась реактивация репликации HBV [49]. Поэтому представляется целесообразным начинать лечение более активной HCV-инфекции препаратами интерферона и рибавирином, после чего проводить длительную терапию гепатита В производными нуклеозидов [1].

Коинфекция с HDV

Вирус гепатита D инфицирует только HBsAg-положительных пациентов. Коинфекция HDV и HBV встречается у 5% больных гепатитом В. Заболеваемость HDV-инфекцией в настоящее время снижается, однако остается еще достаточно высокой в Средиземноморском регионе, Восточной Европе и Латинской Америке (в 5—8% случаев обнаружения HBsAg) [51, 52]. В странах Северной Европы и США HDV-инфекция встречается лишь у 1% HBsAg-положительных пациентов. Упомянутое снижение обусловлено расширением масштабов вакцинации против HBV, улучшением гигиенических условий (во всяком случае в европейских странах) и профилактикой ВИЧ-инфекции. Коинфекция с HDV характеризуется ускоренным прогрессированием заболевания печени и более высокой, чем при моноинфекции HBV, частотой формирования ЦП [44, 53]. Помимо ранее упоминавшегося исследования G. Gaeta, было опубликовано тайваньское исследование острой коинфекции HCV или HDV у HBsAg-положительных пациентов. В нем выявлено развитие ЦП у 48% больных с коинфекцией HBV/HCV по сравнению с 21% при коинфекции HBV/HDV [53]. Тем не менее 23% пациентов обеих групп (HBV/HCV и HBV/HDV) в течение 20 лет утрачивали HBsAg.

ИФН-α — единственное зарегистрированное лекарственное средство для лечения HDV, хотя и не очень эффективное. Применение ИФН в высокой дозе (9 млн МЕ 3 раза в неделю) в одном из исследований дало более выраженный биохимический, вирусологический и гистологический эффект, чем введение его с такой же частотой в дозе 3 млн МЕ [54]. Самое важное наблюдение состоит в том, что у пациентов с улучшением гистологической структуры печени на фоне лечения ИФН полученный результат сохранялся даже спустя 10 лет после окончания противовирусной терапии [55]. В другом исследовании, в которое были включены 12 пациентов с HDV-инфекцией, через 6 мес после начала введения ПЕГ-ИФН-α-2b у 17% из них РНК HDV исчезла; сопутствовавшее вирусологическому ответу на лечение гистологическое улучшение структуры печени было выражено сильнее у пациентов, ответивших на интерферонотерапию [56]. Отсутствие снижения уровня РНК HDV на 3 log10 через 6 мес после начала лечения ассоциировалось с отсутствием устойчивого вирусологического ответа (прогностическая ценность отрицательного результата теста 100%). При добавлении ламивудина и рибавирина к терапии ИФН число ответивших на нее больных не увеличивалось [57, 58].

В недавнем исследовании (Hep-Net International Delta Hepatitis Intervention Trial — HIDIT-1), включавшем пациентов с хроническим гепатитом D из Германии, Турции и Греции, сравнивали монотерапию ПЕГ-ИФН, сочетанную терапию ПЕГ-ИФН/адефовир и монотерапию адефовиром продолжительностью 48 нед. Несмотря на отсутствие достоверных различий между биохимическими и вирусологическим изменениями (уровни ДНК HBV и РНК HDV), у получавших комбинированное лечение больных значительно снижался уровень HBsAg в сыворотке крови, который положительно коррелировал с содержанием РНК HDV [59]. В связи с этим можно ожидать, что будущие исследования с использованием ПЕГ-ИФН и новых АН, таких как тенофовир, продемонстрируют более выраженную реакцию у больных этой группы, трудно поддающихся лечению. В заключение следует отметить, что целью терапии HDV-инфекции является устранение как HDV, так и HBV; поэтому целесообразно рекомендовать пациентам со значительным уменьшением уровня РНК HDV через 6—12 мес терапии ИФН продолжать лечение до полного исчезновения РНК HDV. Поскольку при неопределяемом уровне РНК HDV сохраняется риск рецидива заболевания, лечение следует продолжать до исчезновения HBsAg, если пациент способен переносить побочные эффекты ИФН [60]. Поскольку процесс элиминации HBsAg занимает несколько лет, длительная терапия ПЕГ-ИФН (в течение 2 лет) у пациентов со значимым снижением уровня РНК HDV и/или HBsAg, возможно, даст лучший результат.

Коинфекция с ВИЧ

Распространенность коинфекции HBV и ВИЧ в мире зависит от степени эндемичности по гепатиту В. Поэтому в большинстве Европейских стран, а также в США, где распространенность гепатита В невелика, только 5—7% инфицированных ВИЧ пациентов дают положительную реакцию на HBsAg, тогда как в районах с высокой распространенностью гепатита В до 10—12% носителей ВИЧ имеют коинфекцию с HBV [61]. Несмотря на значительное повышение выживаемости ВИЧ-инфицированных больных в современную эпоху высоко активной антиретровирусной терапии (ВААРТ), коинфекция HBV повышает риск возникновения ЦП и других заболеваний печени [62, 63]. Лечению гепатита В у таких больных придается чрезвычайно большое значение, поскольку HBV-инфекция служит одной из основных причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, течение HBV-инфекции при коинфекции ВИЧ и HBV отличается от клинического течения моноинфекции.

В частности, на фоне ВИЧ-носительства в 6 раз возрастает риск развития ЦП после острой инфекции HBV и в 5 раз уменьшается вероятность элиминации HBsAg. В исследовании, включавшем 77 мужчин с приобретенной ВИЧ-инфекцией (у 31 она возникла до инфекции HBV), было показано, что развитие ХГВ ассоциировалось с уменьшением среднего количества Т-клеток CD4+ по сравнению с ВИЧ-носителями, у которых хронический гепатит отсутствовал [64]. Более того, у HBV/ВИЧ-инфицированных пациентов возрастала скорость репликации HBV (т.е. увеличивалось содержание ДНК HBV в крови) и значительно повышалась вероятность исчезновения anti-HBs (обратной сероконверсии), что приводило к реактивации HBV. Коинфекция HBV и ВИЧ ускоряла развитие ЦП и повышала его частоту по сравнению с моноинфекцией HBV, несмотря на более низкую концентрацию АлАТ при моноинфекции, по-видимому вследствие снижения числа Т-клеток CD4+. В связи с этим большое значение приобретает определение стадии фиброза печени с помощью исследования биоптата печени или при использовании неинвазивных методов исследо-

вания, например эластографии. Биопсия печени остается «золотым стандартом» для определения стадии фиброза печени, тогда как информативность эластографии еще недостаточно изучена при коинфекции HBV и ВИЧ. Наконец, ВААРТ оказывает токсическое действие на печень и может вызывать обострение воспалительных явлений и иммунных нарушений в печени [65].

Показания к терапии коинфекции HBV и ВИЧ те же, что для моноинфекции HBV: они зависят от уровней ДНК HBV и АлАТ, а также от степени гистологических изменений в печени [66]. Используемые для лечения гепатита В противовирусные препараты, такие как ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин, одновременно являются мощными средствами против ВИЧ. Однако через 4 года после начала приема ламивудина резистентность к нему HBV достигает 90% у больных этой категории, тогда как тенофовир остается активным даже в отношении мутантов HBV, устойчивых к ламивудину. Более того, при одновременном использовании ламивудина и тенофовира последний задерживает появление мутаций устойчивости к ламивудину [67]. Адефовир в обычно используемой дозе 10 мг не влияет на ВИЧ, мутации которого после непрерывного на протяжении 3 лет приема этого препарата отсутствуют [68]. Энтекавир не является специфическим антиретровирусным средством, но исследования *in vitro* продемонстрировали его действие на ВИЧ у пациентов, получавших и не получавших ламивудин. Этот препарат индуцировал мутацию M184V, поэтому его можно назначать пациентам, коинфицированным HBV и ВИЧ, только в сочетании с ВААРТ [69]. Телбивудин также не обладает антиретровирусной активностью, однако его не следует назначать пациентам с коинфекцией HBV и ВИЧ из опасения возникновения мутации M204I [70].

В целом последние руководства по лечению коинфицированных HBV и ВИЧ пациентов рекомендуют проведение терапии одновременно двух заболеваний, используя комбинацию тенофовира и эмтрицитабина с добавлением третьего антиретровирусного препарата [67, 71]. В пересмотренных методических указаниях Международного общества по СПИДу (International AIDS Society, США) подчеркивается, что ВИЧ-инфицированным пациентам следует назначать терапию независимо от количества Т-клеток CD4+, если у них имеются сопутствующие заболевания или факторы риска, которые могут серьезно повлиять на прогрессирование ВИЧ-инфекции; к их числу относятся сердечно-сосудистая патология, коинфекции HBV и HCV, либо ВИЧ-нефропатия [72]. В остальных случаях решение о выборе лечения для пациентов с гепатитом В принимается в зависимости от характера терапии ВИЧ-инфекции (текущей или планируемой), поскольку некоторые антиретровирусные лекарственные средства обладают активностью в отношении HBV [34].

Следовательно, если получаемая ВИЧ-инфицированным пациентом ВААРТ не включает противовирусных средств, действующих на HBV, ему следует рекомендовать ПЕГ-ИФН, энтекавир или адефовир (желательно, чтобы в крови кандидатов на интерферонотерапию число клеток CD4 было более 500/мкл). Если выбранная схема антиретровирусной терапии гарантирует снижение содержания РНК ВИЧ до неопределяемого уровня, то препаратом выбора является энтекавир, поскольку такая тактика позволяет избежать мутаций ВИЧ [73]. Энтекавир не рекомендуется назначать пациентам с резистентностью к ламивудину, поскольку устойчивость к энтекавиру (по крайней мере, при моноинфекции HBV) развивается быстрее, если у больного имеются мутации rtM204V/I и rtL180M.

При необходимости изменения режима ВААРТ препараты с анти-HBV активностью не отменяют, а заменяют аналогичными, чтобы избежать обострения заболеваний печени. Эта рекомендация не распространяется на пациентов с сероконверсией HBeAg, завершивших период консолидации продолжительностью 6—12 мес.

В отсутствие антиретровирусной терапии используются адефовир, телбивудин и ПЕГ-ИФН. Телбивудин — наиболее мощное из этих лекарственных средств, но его не рекомендуется назначать пациентам с коинфекцией HBV и ВИЧ из-за опасности возникновения мутаций HBV. ПЕГ-ИФН показан пациентам, хорошо переносящим инъекции и побочные эффекты этого препарата. В заключение следует отметить, что больные с ВИЧ-инфекцией в отсутствие гепатита В могут и должны быть вакцинированы против HBV, если количество клеток CD4+ у них превышает 300 или, предпочтительно, 500 в 1 мкл (соответственно у 33 и 80% вакцинированных пациентов) [74].

Острый и фульминантный гепатит В

Более чем у 90—95% иммунокомпетентных пациентов острый симптоматический гепатит В излечивается спонтанно. Тем не менее почти у 1% больных развивается фульминантное (скоротечное) заболевание, которое может привести к печеночной недостаточности и, в конечном итоге, к необходимости пересадки печени. Поэтому клиническое совещание, проводившееся Национальными институтами здоровья США (NIH) в 2006 г., рекомендовало назначать противовирусную терапию продолжительностью более 4 нед всем больным с тяжелым и/или затяжным острым гепатитом с увеличенным МНО и выраженной желтухой [75]. Лечение таких больных преследует следующие цели: быстро снизить содержание HBV ДНК и HBsAg, а также, по возможности, риск повторного инфицирования трансплантата, поскольку некоторым из этих пациентов рано или поздно потребуется пересадка печени. Установлено, что АН являются безопасными средствами и, по-видимому, защищают печень от апоптоза гепатоцитов [76]. В большинстве из немногих посвященных этому вопросу исследований использовали ламивудин, который достоверно повышал выживаемость больных. Однако рандомизированные исследования, проведенные H. Tillman и соавт. и L. Kondili и соавт., не выявили различий по уровню улучшения биохимических показателей и частоты потери HBsAg у пациентов, получавших и не получавших АН [77, 78]. В 1997 г. греческими авторами опубликованы результаты рандомизированного исследования, включавшего пациентов с желтушной формой острого гепатита В, которые получали и не получали препараты ИФН-α-2b. Достоверные различия в исследуемых группах не были получены, поскольку все пациенты теряли HBsAg и претерпевали сероконверсию по anti-HBs [79]. В 2009 г. C. Jochum и соавт. сообщили о применении энтекавира для лечения больных с фульминантной формой острого гепатита В. У 5 пациентов из 6 отмечались потеря HBsAg и сероконверсия по anti-HBs на фоне быстрого снижения показателей апоптоза [76]. Последние американские и европейские руководства рекомендуют лечение всех пациентов с тяжелым и/или затяжным гепатитом В противовирусными препаратами [2, 35]. Если вероятность

пересадки печени невелика, то на короткое время рекомендовано назначение ламивудина и телбивудина. В остальных случаях показаны новые, более мощные препараты с высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV (энтекавир или тенофовир). Рекомендовано продолжение лечения вплоть до пересадки печени или в течение 3 мес после сероконверсии HBsAg, либо на протяжении 6 мес после сероконверсии HBeAg без потери HBsAg [2, 35].

Беременные женщины с гепатитом В

Беременные женщины с гепатитом В образуют особую важную группу, поскольку инфекция HBV и ее лечение создают опасность как для матери, так и для плода. Следует иметь в виду, что у HBsAg-положительных беременных повышены риск развития гестационного диабета, преждевременных родов и смертность [80]. У большинства беременных отсутствуют выраженные обострения гепатита В, у многих из них сохраняется нормальный уровень аминотрансфераз [81]. Тем не менее обострения заболевания отмечаются в III триместре беременности и даже спустя 6 мес после ее окончания у 45% пациенток [82, 83]. Эти явления не предотвращаются приемом ламивудина в III триместре беременности, они не коррелируют с возрастом женщин, числом плодов, сероконверсией HBsAg или наличием прекоровых мутаций и мутаций базального ядерного промотера. Поэтому HBsAg-позитивные женщины нуждаются в тщательном наблюдении на протяжении нескольких месяцев после родов [82, 83].

Другая важная проблема — трансмиссивная передача вируса от матери плоду *in utero* или новорожденному во время родов. В странах с высоким уровнем эндемичности по гепатиту В вертикальная передача вируса новорожденным отмечается у 80—90% и 10—20% матерей соответственно положительных и отрицательных по HBeAg [84]. В общей сложности у 90% инфицированных таким образом новорожденных в конце концов развивается ХГВ. Для предотвращения вертикальной передачи HBV используют активную и пассивную иммунизацию новорожденных сразу после родов иммуноглобулином против гепатита В (ИГГВ) или вакциной против гепатита В, особенно если у матери имеются высокий уровень HBeAg и высокая вирусная нагрузка [85, 86]. Хорошие результаты получены при ежемесячном введении ИГГВ женщинам с высокой вирусной нагрузкой (ДНК HBV >8 log10 копий/мл) на протяжении III триместра беременности [87—88]. Эти методы позволяют предотвратить внутриматочную и/или трансплацентарную передачу HBV-инфекции, частота которой у женщин с высокой вирусной нагрузкой и/или рожающих преждевременно достигает 8% [89]. Показано также, что у HBsAg-положительных женщин с высокой вирусной нагрузкой терапия ламивудином в III триместре беременности с последующей активной или пассивной иммунизацией новорожденных эффективно предотвращает передачу последним HBV-инфекции. Такая терапия безопасна и для матери, и для плода; она дешевле и удобнее для женщин, чем ежемесячные инъекции ИГГВ [90—92].

В 2010 г. в исследовании G. Han и соавт. было показано, что применение телбивудина в конце беременности (по истечении 20—32 нед) у HBeAg-положительных женщин с высоким уровнем виремии приводило к значительному уменьшению частоты перинатальной передачи HBV [93]. В общей сложности у 30% беременных, принимавших телбивудин, ДНК HBV во время родов не определялась; в контрольной группе ДНК HBV обнаруживалась у всех пациенток (p<0,001). Анализ выборки выявил только 2% положительных по HBsAg новорожденных от матерей, получавших телбивудин на 28-й неделе беременности, по сравнению с 13% в отсутствие такой терапии (p=0,004). Более того, применение телбивудина было безопасным и для матерей, и для новорожденных; оно не повышало частоту развития осложнений беременности или родов, врожденных пороков развития или его нарушений в постнатальном периоде.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA USA) включает ламивудин, адефовир и энтекавир в перечень применяемых во время беременности лекарственных средств категории С, тогда как телбивудин и тенофовир относятся к категории В. Эта классификация основывается на данных о степени тератогенности, полученных в доклинических испытаниях указанных препаратов. Аналогичная оценка проводилась при использовании ламивудина беременными женщинами с гепатитом В; имеется также большое количество данных, касающихся безопасности сочетанного применения тенофовира и/или ламивудина либо эмтрицитабина во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин [82]. Таким образом, согласно имеющейся информации применение тенофовира, ламивудина и телбивудина оправданно, особенно в III триместре беременности.

Помимо противовирусного лечения и профилактики следует обратить внимание на следующие моменты:

— вакцинация против гепатита В абсолютно безопасна для беременных;

— HBsAg-положительные роженицы могут кормить грудью новорожденных, иммунизированных в профилактических целях; следует, однако, иметь в виду, что у принимающих АН женщин эти соединения поступают в молоко;

— до сих пор неизвестно, влияет ли характер родоразрешения у HBsAg-положительных женщин на вероятность передачи вируса, так как речь идет о пассивной или активной иммунизации [94—98].

В исследовании H. Zou и соавт. в 2010 г. было показано, что у HBeAg-положительных женщин с высоким уровнем виремии плановое кесарево сечение приводит к уменьшению риска перинатальной передачи HBV по сравнению с наблюдающейся при родах через естественные родовые пути или при неотложном кесаревом сечении. Однако обусловленные этим различия проявляются только спустя 7—12 мес после родов, тогда как сразу после рождения частота инфицирования одинаковая [99]. Данное исследование не выявило различий в зависимости от вида родоразрешения и риска акушерских осложнений для матери и новорожденного.

Дети с хроническим гепатитом В

Состояние большинства детей с ХГВ описывается как иммунотолерантная фаза инфекции: активность печеночных ферментов у них остается нормальной или минимально повышенной, имеется HBeAg и очень высокий уровень ДНК HBV (см. таблицу). Обычно пациентам в иммунотолерантной фазе лечение не показано, поскольку оно не дает желаемого эффекта (так как не приводит к элиминации HBeAg или ДНК HBV). Исследование

Фазы хронической инфекции вирусом гепатита В (по [75])

Фаза	Активность АлАТ	Гистологическая структура печени	Содержание ДНК HBV	HBeAg	HBsAg
Иммунотолерантность	Нормальная или минимально повышенная	Минимально активное заболевание с ограниченным фиброзом	Высокие концентрации (10^8—10^{11} копий/мл)	Имеется	Имеется
HBeAg-положительный ХГВ	Повышенная (обычно устойчивая)	Активное заболевание с разной степенью фиброза	Высокие концентрации (10^6—10^{10} копий/мл)	Имеется	Имеется
HBeAg-отрицательный ХГВ	Повышенная (часто неустойчивая)	Активное заболевание с разной степенью фиброза	Умеренные, часто нестабильные концентрации (10^3—10^8 копий/мл)	Отсутствует	Имеется
Неактивное носительство	Нормальная	Неактивное заболевание с минимальной степенью фиброза	Низкие концентрации (<10^4 копий/мл) или отсутствие	Отсутствует	Имеется
Выздоровление	Нормальная	Неактивное заболевание с ограниченным фиброзом	Концентрация в сыворотке не определяется (возможно наличие небольшого количества в печени)	Отсутствует	Имеется

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза; HBeAg — антиген «е» вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; ХГВ — хронический гепатит В.

R. Lorio и соавт. в 2007 г. с участием 108 детей, включая 67 нелеченных пациентов и 41 больного, получавших стандартную терапию ИФН-α, при продолжительности последующего наблюдения от 5 до 23 лет (медиана 12 лет) выявило следующее:

— терапия ИФН не влияла на естественное течение болезни, поскольку сероконверсия HBsAg и HBeAg у леченных и нелеченных пациентов не различалась;

— у большинства нелеченных детей сохранялось заболевание низкой активности, тогда как пациенты с активной инфекцией теряли HBeAg;

— в целом у 90% детей на протяжении длительного периода наблюдений результаты биопсии печени свидетельствовали о заболевании легкой или средней тяжести;

— ни у одного из пациентов не возникала ГЦК или терминальная стадия печеночной недостаточности [100].

Исходя из приведенных выше и других данных рекомендовано отложить лечение HBsAg-позитивных детей, поскольку многие из них находятся в иммунотолерантной фазе. Лечение может быть начато у пациентов с повышенной активностью АлАТ и гистологической картиной печени, свидетельствующей о наличии активного заболевания. В исследованиях с использованием традиционной терапии ИФН наблюдалась повышенная частота потерь HBsAg и HBeAg, но у большинства детей развивались нежелательные явления в форме выпадения волос и изменения личности [101]. Лечение ламивудином было безопасным и вызывало потерю HBeAg почти у $^1/_5$ пациентов, однако непрерывная терапия индуцировала мутации в тирозинметионинаспартатаспартатном (YMDD) локусе (у 19—24% спустя 1 год, у 49—59% через 2 года и у 64% через 3 года после начала приема ламивудина) [102]. В то же время 82% и более 90% детей, терявших HBeAg и получавших ламивудин на протяжении 52 нед, и по меньшей мере спустя еще 2 года, оставались HBeAg-отрицательными в течение 2 лет после прекращения терапии [102]. Прием адефовира в течение 48 нед детьми в возрасте 2—17 лет давал сходные положительные результаты, особенно у пациентов старше 12 лет [103]. У 3 пациентов, получавших ламивудин, развилась мутация устойчивости A181V, однако у остальных детей после 48-недельной терапии резистентность отсутствовала. Энтекавир не разрешен для лечения пациентов моложе 18 лет из-за отсутствия необходимых данных о безопасности и эффективности этого лекарственного средства для данной возрастной группы.

Поскольку противовирусная терапия должна проводиться на протяжении нескольких лет, ее обычно рекомендуют только детям с активным или потенциально тяжелым заболеванием (например, при умеренном или тяжелом некротическом воспалении и/или фиброзе), ЦП, коинфекцией с HDV или быстрым ухудшением функции печени, а также детям, получающим иммуносупрессивную либо цитотоксическую химиотерапию. Пациенты остальных групп должны находиться под тщательным врачебным наблюдением [1, 104].

Пациенты, находящиеся на гемодиализе и перенесшие трансплантацию почек

Пациенты с хронической почечной недостаточностью относятся к группе повышенного риска внутрибольничной инфекции вирусом гепатита В, а также вирусной инфекции вследствие переливания крови или гемодиализа. Лечащие врачи хорошо знакомы с данной проблемой; благодаря этому распространенность гепатита В среди пациентов, которые находятся на гемодиализе, постепенно уменьшается и в настоящее время не превышает 10%. Таким пациентам рекомендуется вакцинация, но, к сожалению, они слабо реагируют на нее по сравнению с общей популяцией [105].

Большинство АН (ламивудин, адефовир и энтекавир) применяется для лечения HBsAg-позитивных больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, или после пересадки почек в дозах, которые подбираются исходя из скорости клиренса креатинина [106—108]. Имеются сообщения об ухудшении функции пересаженной почки под воздействием адефовира. Поэтому препаратом выбора для больных этой категории может быть энтекавир.

Ухудшение функции почек у HBsAg-позитивных пациентов может быть одним из внепеченочных проявлений ХГВ, как это наблюдается при ассоциированных с HBV гломерулонефропатии и полиартрите. Один из последних метаанализов 6 клинических исследований с использованием ИФН и ламивудина для лечения ассоциированной с HBV гломерулонефропатии продемонстрировал снижение протеинурии у 65% больных; этот эффект достоверно коррелировал с клиренсом HBeAg, что подтверждает роль данного вируса в патогенезе заболевания почек [109].

В то же время почечная недостаточность вследствие гепатита В и полиартрит успешно лечатся противовирусными препаратами в комбинации с плазмаферезом. После достижения сероконверсии HBsAg и прекращения репликации HBV рецидивы полиартрита встречаются редко. Следует отметить, что распространенность этой индуцируемой HBV патологии уменьшается благодаря всеобщей вакцинации и улучшению качества препаратов крови [110]. Для лечения положительных по HBsAg пациентов с хронической почечной недостаточностью или после пересадки почек используют противовирусные средства, дозы которых подбирают в зависимости от тяжести заболевания. Чтобы избежать развития лекарственной устойчивости, применяют препараты с высоким генетическим барьером к резистентности, однако у больных этой категории они могут вызывать угрожающие жизни состояния.

Заключение

Большинство рассмотренных выше «особых» групп пациентов с гепатитом В все чаще встречается в повседневной жизни. Хотя с ними приходится сталкиваться самым разным специалистам (гематологи, онкологи, нефрологи, педиатры и гинекологи), современные гепатологи должны особенно хорошо представлять себе специфические проблемы этих многочисленных больных и сотрудничать с их лечащими врачами, чтобы добиться оптимального исхода HBV-инфекции.

Комментарий специалиста и перспектива на ближайшие пять лет

Практикующие врачи, сталкивающиеся с больными ХГВ, хорошо знают, что в реальной жизни, в отличие от крупных исследований, эти пациенты не составляют гомогенную группу. Поэтому решение «лечить или не лечить», равно как выбор адекватной терапии, не всегда принимается на основании критериев «включения» и «исключения», принятых в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, которые предшествуют регистрации лекарственных средств.

Нелеченным больным с декомпенсированным ЦП вследствие гепатита В крайне необходимо лечение противовирусными препаратами. Надежное подавление репликации HBV является обязательным предварительным условием пересадки печени, а в ряде случаев даже позволяет исключить пациента из листа ожидания благодаря улучшению показателей, оцениваемых с помощью шкал MELD или CTP. Такие пациенты нуждаются в длительной терапии мощными антивирусными лекарственными средствами, обладающими высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV. Именно к больным этой категории больше всего применим принцип Гиппократа: «делай добро, не навреди (do good, do not do harm)», поскольку для них особенно существенна не только эффективность лечения, но и его безопасность. То же самое относится к пациентам с компенсированным ЦП, у которых следование данному принципу позволяет предотвратить прогрессирование заболевание, развитие его угрожающих жизни осложнений и появление ГЦК.

По мере все более широкого применения химиотерапевтических и биологических лекарственных средств непрерывно увеличивается число больных с иммуносупрессией и возрастает риск реактивации HBV-инфекции, которая может привести к смерти пациента. Естественно, HBsAg-положительные больные, получающие такую терапию, нуждаются и в противовирусном лечении, а пациенты, перенесшие HBV-инфекцию в прошлом, должны оставаться под постоянным и тщательным врачебным наблюдением. В случае изменения их серологического статуса необходима антивирусная профилактика с целью предотвращения реактивации возбудителя. Такой же подход следует применять к пациентам с нарушенной иммунной функцией, перенесшим трансплантацию печени, даже если у них отсутствует HBsAg. Им рекомендуется профилактическое лечение противовирусными препаратами, особенно после прекращения введения ИГГВ.

Тактика терапии коинфекций с другими вирусами гепатита и/или с ВИЧ должна быть направлена на элиминацию не только HBV, но и сопутствующих возбудителей. Терапию ИФН и противовирусными препаратами необходимо назначать в соответствии с современными методическими указаниями. Из числа АН следует выбирать только наиболее мощные средства, характеризующиеся высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV.

Антивирусная терапия показана также пациентам с фульминантной или затяжной формами острой HBV-инфекции, желательно с использованием препаратов, обладающих высоким генетическим барьером к развитию резистентности (прежде всего энтекавира), с целью быстрого снижения уровня ДНК HBV до неопределяемого и предотвращения реинфекции трансплантата, учитывая высокую вероятность развития острой печеночной недостаточности, при которой требуется экстренная трансплантация печени.

Беременные женщины с ХГВ нуждаются в тщательном врачебном наблюдении. В случае реактивации HBV им показаны эффективные и безопасные противовирусные препараты класса В или ламивудин, особенно в III триместре беременности. Такой подход снижает, помимо прочего, риск перинатальной передачи вируса. Тем не менее во всех случаях необходимо проводить вакцинацию новорожденных наряду с профилактическим введением им ИГГВ. У HBsAg-положительных пациенток элективное кесарево сечение может уменьшить опасность вертикальной передачи вируса.

Если у ребенка все же возникает HBV-инфекция и развивается ХГВ, не следует спешить с назначением лечения, поскольку большинство детей и подростков находятся в иммунотолерантной фазе заболевания, когда никакое терапевтическое вмешательство не дает желаемого эффекта. Поскольку лечение может занять несколько лет, врачу лучше избрать выжидательную тактику и ограничиться тщательным наблюдением за больным, разумеется, если речь не идет о тяжелом заболевании.

Хроническое заболевание почек у HBV-инфицированных больных, включая находящихся на гемодиализе

или перенесших пересадку почки, следует лечить с использованием новейших мощных противовирусных лекарственных средств, характеризующихся высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV. Режим такой терапии подбирается в зависимости от тяжести нарушения функции почек.

В течение последнего десятилетия достигнут впечатляющий прогресс в терапии хронической HBV-инфекции, так же как в ее профилактике, не только у «типичных» больных, но и у пациентов, принадлежащих к «особым» группам, которые больше других нуждаются в лечении. В то же время долгосрочная эффективность терапии остается еще недостаточно высокой, и цель элиминирования HBsAg достижима только у небольшого числа пациентов. Дальнейшего существенного улучшения ситуации не приходится ожидать, пока не будут получены новые лекарственные средства, действующие на отдельные фазы репликативного цикла HBV и усиливающие иммунные реакции больного. Можно, однако, надеяться, что терапия, модифицируемая в зависимости от выраженности вирусологического ответа, с использованием адекватных предикторов эффективности, откроет новые перспективы в лечении ХГВ.

Основные положения:

— у многих пациентов с ХГВ имеются сопутствующие заболевания, которые могут осложнять течение заболевания и затруднять адекватное противовирусное лечение;

— для большинства таких больных противовирусная терапия имеет гораздо более важное значение, чем для обычных больных гепатитом, например, при декомпенсированном ЦП, вызванном HBV;

— пациенты с компенсированным, и тем более декомпенсированным ЦП нуждаются в лечении на протяжении неопределенно долгого времени противовирусными препаратами для приема внутрь, которые характеризуются высокой активностью и высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV;

— пациентам, имеющим поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и получающим токсическую химиотерапию или другое лечение, нарушающее деятельность иммунной системы, продолжительностью до 6 мес, показаны ламивудин или телбивудин; в иных случаях им назначают противовирусные лекарственные средства с высоким генетическим барьером к развитию резистентности;

— стандартное лечение после пересадки печени состоит в приеме АН и введении ИГГВ;

— в случае коинфекции с вирусом гепатита С рекомендуется сначала проводить лечение фиксированной продолжительности против HCV-инфекции ПЕГ-ИФН и рибавирином и только потом проводить терапию HBV-инфекции АН;

— при коинфекции с HDV пациенты должны на протяжении многих лет получать ПЕГ-ИФН с целью уничтожения обоих вирусов — HBV и HDV;

— пациентов, коинфицированных HBV и ВИЧ, лечат одновременно против обеих инфекций, используя комбинацию тенофовира и эмтрицитабина с добавлением третьего препарата, действующего на ВИЧ;

— все пациенты с тяжелым и/или затяжным острым гепатитом В, с увеличением МНО и выраженной желтухой на протяжении более 4 нед подлежат лечению;

— HBsAg-позитивные беременные женщины нуждаются в тщательном наблюдении для своевременного выявления обострений заболевания печени даже спустя 6 мес после родов. В случаях высокой виремии показана терапия на протяжении III триместра беременности. Все новорожденные от HBsAg-положительных женщин должны быть вакцинированы с одновременным введением им ИГГВ;

— поскольку многие HBsAg-положительные дети находятся в иммунотолерантной фазе HBV-инфекции, они не нуждаются в лечении, но должны оставаться под постоянным врачебным наблюдением;

— HBsAg-позитивные пациенты с хронической почечной недостаточностью или перенесшие пересадку почек должны лечиться с применением АН, дозы которых зависят от скорости клиренса креатинина; при этом используются препараты с высоким генетическим барьером к развитию лекарственной резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Peters M.* Special populations with hepatitis B infection. Hepatology 2009; 49: S146—S155.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis. B J Hepatol 2009; 50: 227—242.
3. *Buster E.H. Hansen B.E., Buti M. et al.* Peginterferon a-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. Hepatology 2007; 46: 388—394.
4. *Rapti I., Dimou E., Mitsoula P. et al.* Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudineresistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 307—313.
5. *Yim H.J., Hussain M., Liu Y. et al.* Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. Hepatology 2006; 44: 703—712.
6. *Fung S.K., Andreone P., Han S.H. et al.* Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. J Hepatol 2005; 43: 937—943.
7. *Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. et al.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007; 357: 2576—2588.
8. *Sung J.J., Tsoi K.K., Wong V.W. et al.* Meta-analysis: treatment of HBV infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1067—1077.
9. *Papatheodoridis G.V., Lampertico P., Manolakopoulos S., Lok A.* Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos (t)ide therapy: a systematic review. J Hepatol 2010; 53: 348—356.
10. *Realdi G., Fattovich G., Hadziyannis S. et al.* Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). J Hepatol 1994; 21: 656—666.
11. *Liaw Y.F., Lin D.Y., Chen T.J. et al.* Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. Liver 1989; 9: 235—241.
12. *Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al.* A multi-center United States—Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 33: 424—432.
13. *Schiff E., Lai C.L., Hadziyannis S. et al.* Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. Liver Transpl 2007; 13: 349—360.
14. Yao *F.Y., Terrault N.A., Freise C. et al.* Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. Hepatology 2001; 34: 411—416.

15. *Lange C.M., Bojunga J., Hofmann W.P. et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Hepatology 2009; 50: 2001—2006.
16. *Shim Y.H., Lee H.C., Kim K.M. et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2010; 52: 176—182.
17. *Choe W.H., Kwon S.Y., Kim B.K et al.* Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis. Liver Int 2008; 28, 814—820.
18. *Fontana R.J.* Entecavir in decompensated HBV cirrhosis: the future is looking brighter. J Hepatol 2010; 52: 147—149.
19. *Liaw Y.F., Sheen I.-S., Lee C.-M. et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatology 2011; 53 (1): 62—72.
20. *Fontana R.J., Hann H.W., Perrillo R.P. et al.* Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology 2002; 123: 719—727.
21. *Zoulim F., Radenne S., Ducerf C.* Management of patients with decompensated hepatitis B virus association cirrhosis. Liver Transpl 2008; 14: S1—S7.
22. *Yeo W., Chan P.K., Zhong S. et al.* Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 2000; 62: 299—307.
23. *Yeo W., Chan T.C., Leung N.W. et al.* Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009; 27: 605—611.
24. *Cheng A.L., Hsiung C.A., Su I.J. et al.* Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. Hepatology 2003; 37: 1320—1328.
25. *Esteve M., Saro C., González-Huix F. et al.* Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut 2004; 53: 1363—1365.
26. *Yeo W., Zee B., Zhong S. et al.* Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 2004; 90: 1306—1311.
27. *Marzano A., Angelucci E., Andreone P. et al.* Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Dig Liver Dis 2007; 39: 397—408.
28. *Lalazar G., Rund D., Shouval D.* Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with heamatological malignancies. Br J Heamatol 2007; 136: 699—712.
29. *Wursthorn K., Wedemeyer H., Manns M.* Managing HBV in patients with impaired immunity. Gut 2010; 59: 1430—1445.
30. *Barclay S., Pol S., Mutimer D. et al.* The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. J Clin Virol 2008; 41: 243—254.
31. *Yeo W., Johnson P.J.* Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology 2006; 43: 209—220.
32. *Loomba R., Rowley A., Wesley R. et al.* Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med 2008; 148: 519—528.
33. *Hsu C., Hsiung C.A., Su I.J. et al.* A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapyassociated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology 2008; 47: 844—853.
34. *Hui C.K., Cheung W.W., Au W.Y. et al.* Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with heamatological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. Gut 2005; 54: 1597—1603.
35. *Lok A., McMahon B.* Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD practice guidelines. Hepatology 2009; 50: 1—36.
36. *Kim W.R., Poterucha J.J., Kremers W.K. et al.* Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. Liver Transpl 2004; 10: 968—974.
37. *Terrault N., Roche B., Samuel D.* Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting; a European and an American prospective. Liver Transpl 2005; 11: 716—732.
38. *Dickson R.C., Terrault N.A., Ishitani M. et al.* Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Nabi Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease. Liver Transpl 2006; 12: 124—133.
39. *Gane E.J., Angus P.W., Strasser S. et al.* Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. Gastroenterology 2007; 132: 931—937.
40. *Marzano A., Gaia S., Ghisetti V. et al.* Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. Liver Transpl 2005; 11: 402—409.
41. *Zheng S., Chen Y., Liang T. et al.* Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis. Liver Transpl 2006; 12: 253—258.
42. *Angus P.W., Patterson S.J., Strasser S.I. et al.* A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. Hepatology 2008; 48: 1460—1466.
43. *Coffin C.S., Terrault N.A.* Management of hepatitis B in liver transplant recipients. J Viral Hepat 2007; 14: Suppl. 1: 37—44.
44. *Gaeta G.B., Stornaiuolo G., Precone D.F. et al.* Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. J Hepatol 2003; 39: 1036—1041.
45. *Chu C.J., Lee S.D.* Hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 512—520.
46. *Raimondo G., Brunetto M.R., Pontisso P. et al.* Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infected patients. Hepatology 2006; 43: 100—107.
47. *Hung C.H., Lee C.M., Lu S.N. et al.* Combination therapy with interferon-a and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 727—732.
48. *Liu C.J., Chen P.J., Lai M.Y. et al.* Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. Hepatology 2003; 37: 568—576.
49. *Liu C.J., Chuang W.L., Lee C.M. et al.* Peginterferon a-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. Gastroenterology 2009; 136: 496—504.
50. *Liu C.J., Chen P.J., Chen D.S.* A forgotten population with chronic hepatitis C infection: subjects coinfected with hepatitis B virus. Hepatology 2004; 40: 266.
51. *Değertekin H., Yalzin K., Yakut M.* The prevalence of hepatitis d virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. Turk J Gastroenterol 2006; 17: 25—34.
52. *Wedemeyer H., Heidrich B., Manns M.P.* Hepatitis D virus infection — not a vanishing disease in Europe! Hepatology 2007; 45: 1331—1332.
53. *Liaw Y.F., Chen Y.C., Sheen I.S. et al.* Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 2004; 126: 1024—1029.
54. *Farci P., Mandas A., Coiana A. et al.* Treatment of chronic hepatitis D with interferon-a-2a. N Engl J Med 1994; 330: 88—94.
55. *Farci P., Roskams T., Chessa L. et al.* Long-term benefit of interferon a therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. Gastroenterology 2004; 126: 1740—1749.
56. *Erhardt A., Gerlich W., Starke C. et al.* Treatment of chronic hepatitis d with pegylated interferon-a 2b. Liver Int 2006; 26: 805—810.
57. *Niro G.A., Ciancio A., Gaeta G.B. et al.* Pegylated interferon a 2-b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis d. Hepatology 2006; 44: 713—720.
58. *Yurdaydin C., Bozkaya H., Onder F.O. et al.* Treatment of chronic d hepatitis with lamivudine vs lamivudine+ interferon vs interferon. J Viral Hepat 2008; 15: 314—321.
59. *Yurdaydin C., Wedemeyer H., Dalekos G. et al.* A multicenter randomized study comparing the efficacy of pegylated interferon a-2a plus adefovir dipivoxil vs. pegylated interferon a-2a plus placebo vs. adefovir dipivoxil for the treatment of chronic delta hepatitis: the intervention trial (HID-IT). Hepatology 2006; 41: Suppl. 1: A230.
60. *Farci P.* Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. Hepatology 2006; 44: 536—539.
61. *Alter M.J.* Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44: Suppl. 1: S6—S9.
62. *Puoti M., Torti C., Bruno R. et al.* Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. J Hepatol 2006; 44: S65—S70.
63. *Soriano V., Puoti M., Bonacini M. et al.* Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV—HBV International Panel. AIDS 2005; 19: 221—240.
64. *Bodsworth N.J., Cooper D.A., Donovan B.* The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B carrier state. J Infect Dis 1991; 163: 1138—1140.
65. *Wang H.S., Han S.-H. B.* Management of hepatitis B in special patient populations. Clin Liver Dis 2010; 14: 505—520.

66. *Alberti A., Clumeck N., Collins S. et al.* Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005; 42: 615—624.

67. *Benhamou Y., Fleury H., Trimoulet P. et al.* Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Hepatology 2006; 43: 548—555.

68. *Sheldon J.A., Corral A., Rodés B. et al.* Risk of selecting K65R in antiretroviralnaive HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. AIDS 2005; 19: 2036—2038.

69. *McMahon M.A., Jilek B.L., Brennan T.P. et al.* The HBV drug entecavir — effects on HIV-1 replication and resistance. N Engl J Med 2007; 356: 2614—2621.

70. *Sasadeusz J., Audsley J., Mijch A. et al.* The anti-HIV activity of entecavir: a multicentre evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naive patients. AIDS 2008; 22: 947—955.

71. *Rockstroh J.K., Bhagani S., Benhamou Y. et al.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIVinfected adults. HIV Med 2008; 9: 82—88.

72. *Hammer S.M., Eron Jr.J.J., Reiss P.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection. JAMA 2008; 300: 555—570.

73. *Thio C.L.* Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. Hepatology 2009; 49: S138—S145.

74. *Rey D., Krantz V., Partisani M. et al.* Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. Vaccine 2000; 18: 1161.

75. *Hoofnagle J.H., Doo E., Liang T.J. et al.* Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2007; 45: 1056—1075.

76. *Jochum C., Gieseler R.K., Gawlista I. et al.* Hepatitis-B associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. Digestion 2009; 80: 235—240.

77. *Tillmann H.L., Hadem J., Leifeld L. et al.* Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat 2006; 13 (4): 256—263.

78. *Kondili L.A., Osman H., Mutimer D.* The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). J Viral Hepat 2004; 11: 427—431.

79. *Tassopoulos N.C., Koutelou M.G., Polychronaki H. et al.* Recombinant interferon-a therapy for acute hepatitis B: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. J Viral Hepat 1997; 4: 387—394.

80. *Tse K.Y., Ho L.F., Lao T.* The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. J Hepatol 2005; 43: 771—775.

81. *Terrault N.A., Jacobson I.M.* Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. Semin Liver Dis 2007; 27: Suppl. 1: S18—S24.

82. *ter Borg M.J., Leemans W.F., de Man R.A. et al.* Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. J Viral Hepat 2008; 15: 37—41.

83. *Nguyen G., Garcia R.T., Nguyen N. et al.* Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 755—764.

84. *Shiraki K.* Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: Suppl.: E11—E15.

85. *Lee C., Gong Y., Brok J. et al.* Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332: 328—336.

86. *Ranger-Rogez S., Denis F.* Hepatitis B mother-to-child transmission. Expert Rev. Anti Infect Ther 2004; 2 (1): 133—145.

87. *Xiao X.M., Li A.Z., Chen X. et al.* Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2007; 96: 167—170.

88. *Xu Q., Xiao L., Lu X.B. et al.* A randomized controlled clinical trial: interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. World J Gastroenterol 2006; 12: 3434—3437.

89. *Wang Z., Zhang J., Yang H. et al.* Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titre in hepatitis B surface antigen positive mother and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. J Med Virol 2003; 71: 360—366.

90. *van Zonneveld M., van Nunen A.B., Niesters H.G. et al.* Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2003; 10: 294—297.

91. *Xu W.M., Cui Y.T., Wang L. et al.* Lamivudine in the late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled study. J Viral Hepat 2008; 16: 94—103.

92. *Li X.M., Yang Y.B., Hou H.Y. et al.* Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. World J Gastroenterol 2003; 9: 1501—1503.

93. *Han G., Zhao W., Cao M. et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine (LdT) in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants. Presented at: 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. Abstract 212, Boston, MA, USA, 30 October — 2 November 2010.

94. *Reddy P.A., Gupta I., Ganguly N.K.* Hepatitis-B vaccination in pregnancy: safety and immunogenic response in mothers and antibody transfer to neonates. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1994; 20: 361—365.

95. *Yang J., Zeng X.M., Men Y.L. et al.* Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus — a systematic review. Virol J 2008; 5: 100.

96. *Wang J., Zhu Q., Zhang X.* Effect of delivery mode on maternal—infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. Chin Med J 2002; 115: 1510—1512.

97. *Hill J.B., Sheffield J.S., Kim M.J. et al.* Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstet Gynecol 2002; 99: 1049—1052.

98. *Johnson M.A., Moore K.H., Yuen G.J. et al.* Clinical pharmacokinetics of lamivudine. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 41—66.

99. *Zou H., Chen Y., Duan Z. et al.* A retrospective study for clinical outcome of caesarean section on perinatal transmission of hepatitis B virus in infants born to HBeAg positive mothers with chronic hepatitis B (CHB). Presented at: 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. Abstract 235, Boston, MA, USA, 30 October — 2 November 2010.

100. *Iorio R., Giannattasio A., Cirillo F. et al.* Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. Clin Infect Dis 2007; 45: 943—949.

101. *Sokal E.M., Conjeevaram H.S., Roberts E.A. et al.* Interferon a therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. Gastroenterology 1998; 114: 988—995.

102. *Jonas M.M., Little N.R., Gardner S.D;* International Paediatric Lamivudine Investigator Group. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: a durability of therapeutic responses and safety. J Viral Hepat 2008; 15: 20—27.

103. *Jonas M.M., Kelly D., Pollack H. et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to<18 years) with chronic hepatitis B. Hepatology 2008; 47: 1863—1871.

104. *Jonas M.M., Block J.M., Haber B.A. et al.* Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. Hepatology 2010; 52: 2192—2205.

105. *Liu Y.L., Kao M.T., Huang C.C.* A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis. Vaccine 2005; 23: 3957—3960.

106. *Lapinski T.W., Flisiak R., Jaroszewicz J. et al.* Efficiency and safety of lamivudine therapy in patients with chronic HBV infection, dialysis or after kidney transplantation. World J Gastroenterol 2005; 11: 400—402.

107. *Fontaine H., Vallet-Pichard A., Chaix M.L. et al.* Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, haemodialysis patients and patients with renal insufficiency. Transplantation 2005; 80: 1086—1092.

108. *Kamar N., Milioto O., Alric L. et al.* Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. Transplantation 2008; 86: 611—614.

109. *Fabrizi F., Dixit V., Martin P.* Meta-analysis: antiviral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 781—788.

110. *Guillevin L., Mahr A., Callard P. et al.* Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatment in 115 patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 313—322.

Тактика лечения больных с узловой и желудочно-кишечной фолликулярными лимфомами: современное состояние и перспективы развития

Источник: *Watanabe T.* Treatment strategies for nodal and gastrointestinal follicular lymphoma: Current status and future development. World J Gastroenterol 2010; 16 (44): 5543—5554

В последние годы отмечен значительный прогресс в терапии фолликулярной лимфомы (ФЛ). Результаты нескольких исследований III фазы, в которых сравнивалось действие химиотерапии в сочетании с ритуксимабом или без него, свидетельствуют о существенном росте выживаемости больных с ФЛ и выживаемости без прогрессирования заболевания. Исследования показали, что пролонгированный ответ на лечение и высокая выживаемость без прогрессирования заболевания достигаются благодаря поддерживающей терапии, включающей ритуксимаб или интерферон, после окончания курса терапии первого ряда. В исследованиях II фазы оценивалась эффективность комплексного лечения, включавшего агонист Toll-подобных рецепторов 9-го типа (1018ISS), облимерсен натрия (антисмысловой олигонуклеотид Bcl-2) и ритуксимаб, а также велтузумаб (новые гуманизированные антитела к CD20) и эпратузумаб у больных с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ. Имеются сообщения об эффективности радиоиммунотерапии ибритумомабом тиуксетаном, меченным иттрием-90, и тозитумомабом, меченным йодом-131. Кроме того, близятся к завершению 3 исследования III фазы идиотипической вакцины. К сожалению, эта вакцина, дававшая очень хороший эффект в исследованиях I и II фаз, по-видимому, не обеспечивает длительного выживания без прогрессирования заболевания. В предлагаемой работе обобщаются имеющиеся в настоящее время данные о лечении ФЛ; она заканчивается кратким обсуждением ожидаемых в будущем более эффективных стратегий терапии этой патологии. Прилагается также описание методов лечения желудочно-кишечных ФЛ, в отношении которых у специалистов нет единого мнения ввиду редкости этого заболевания.

Ключевые слова: моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб), фолликулярная лимфома, идиотипические вакцины, радиоиммунотерапия, стратегии терапии.

Введение

Индолентная лимфома представляет собой медленно развивающуюся и распространяющуюся опухоль, в отличие от агрессивной лимфомы, которая характеризуется высокой скоростью роста и распространения (см. Определение индолентной лимфомы — Definition of Indolent Lymphoma. MedTerms: the medical reference for MedicineNet.com. http://www.medterms.com/script/main/hp.asp). Большинство индолентных лимфом, на долю которых приходится 30—35% всех подтипов неходжкинских лимфом (НХЛ), являются фолликулярными лимфомами (ФЛ) [1]. В настоящее время заболеваемость ФЛ в западных, азиатских и слаборазвитых странах невелика [2]. Так, в Японии ФЛ составляют всего 6,7% всех злокачественных лимфом [3], однако и в западных, и в азиатских странах заболеваемость ими быстро увеличивается [4].

У взрослых людей ФЛ часто определяется по системному увеличению лимфатических узлов. Патологически эти опухоли характеризуются наличием в нормальных фолликулах пролиферативных центроцитов среднего размера и крупных центробластов. Большинство ФЛ диагностируются на поздних стадиях (стадии III или IV по классификации Ann Arbor); больным с опухолью в бессимптомной фазе вряд ли можно предложить что-либо, кроме тактики выжидания [5—8]. В последние годы у лечения пациентов с запущенными ФЛ начинают использовать новые подходы, включая: 1) применение моноклональных антител — ритуксимаба, велтузумаба (новых гуманизированных антител к CD20) и эпратузумаба в сочетании с традиционной химиотерапией; 2) радиоиммунотерапию (ибритумомаб тиуксетан, меченный иттрием-90, и тозитумомаб, меченный йодом-131); 3) применение идиотипических вакцин. Использование этих методов существенно влияет на общую выживаемость (ОВ) больных.

После 2005 г., когда W. Hiddemann и соавт. [9] опубликовали обзорную статью по лечению ФЛ, не появилось ни одного нового обзора, специально посвященного современным методам терапии этой патологии. В настоящем сообщении обобщаются имеющиеся на настоящее время данные о лечении ФЛ. Обсуждаются новейшие публикации, в первую очередь появившиеся на протяжении последних 2 лет, в которых описываются разнообразные способы применения моноклональных антител и иммунотерапии для лечения этих опухолей, а также комбинации этих методов со стандартной химиотерапией и с использованием идиотипических вакцин. Последние представляют собой новые альтернативные препараты, применение которых только начинает внедряться в клиническую практику; в настоящее время завершается их испытание III фазы [10]. В случае успеха на основе этих препаратов будут созданы специализированные лекарственные средства для противораковой терапии, оптимизированные применительно к потребностям отдельных пациентов.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) чаще всего является тем местом, где формируются внеузловые НХЛ; опухоли такой локализации составляют 30—40% всех внеузловых НХЛ [11, 12]. Гистологические подтипы большинства первичных желудочно-кишечных (ЖК) НХЛ представлены лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), или высокодифференцированной агрессивной В-клеточной лимфомой [13—16]. ЖК ФЛ — редкая опухоль, составляющая примерно 2% всех ЖК НХЛ [16—18]. Однако недавно, благодаря широкому использованию в Японии капсульной и двойной баллонной эндоскопии, число выявляемых первичных ЖК ФЛ стало увеличиваться. В настоящем сообщении описываются подходы к лечению первичных ЖК

ФЛ, в отношении которых у специалистов еще не сложилось единого мнения.

Способ лечения определяется гистологическим подтипом и степенью заболевания

В настоящее время при выборе метода лечения ФЛ принимаются во внимание следующие факторы: 1) гистопатологические типы и степень малигнизации; 2) структуры, в которых сформировалась ФЛ (в первую очередь внеузловые); 3) стадия по классификации Ann Arbor.

Гистопатологические типы и степень малигнизации

Патологические подтипы ФЛ подразделяются по степеням (1—3a и 3b) в зависимости от количества центробластов в поле зрения. В классификации ВОЗ (2001) подтип 3b выделялся факультативно, на основании наличия или отсутствия остаточных центроцитов (соответственно подтипы 3a и 3b), но в настоящее время необходимость его идентификации общепризнанна [19]. Различают следующие степени малигнизации: степень 1 (от 0 до 5 центробластов в гистологическом поле зрения под большим увеличением); степень 2 (от 6 до 15 центробластов в гистологическом поле зрения под большим увеличением); степень 3 (более 15 центробластов в гистологическом поле зрения под большим увеличением); степень 3a (наличие центроцитов); степень 3b (пролиферирующие центробласты образуют сплошной слой, центроциты отсутствуют).

Некоторые авторы считают возможным использовать указанные гистологические степени в качестве достоверных прогностических факторов узловых ФЛ [20, 21]. Однако способ лечения выбирается не на основании перечисленных гистопатологических характеристик, а, прежде всего, исходя из стадии (тяжести) заболевания либо с учетом и стадии, и гистологической классификации [22].

Относительное количество опухолей со степенью малигнизации 1, 2 и 3 среди узловых ФЛ составляет 40—60, 25—35 и 20% соответственно [23], а среди ЖК ФЛ — 84,4, 11,3 и 4,3% соответственно [24]. ЖК ФЛ отличаются от узловых ФЛ значительным преобладанием опухолей степени 1 (до 85%). Доля опухолей I и II стадий достигает 66,3 и 26,9% соответственно, а в сумме опухоли стадии I и II (ранняя стадия) составляют 93,2%. Градация по степеням малигнизации сходна с градацией по стадиям опухоли; преобладают пациенты с ФЛ на ранних стадиях I и II со степенью малигнизации 1 и 2 (опухоли степени 1 и 2 объединяют в подгруппу ФЛ «низкой степени малигнизации») [22]. Если говорить о тактике лечения (особенно узловых ФЛ), то в первую очередь прибегают к лучевой терапии.

В последнее время наметилась тенденция отказываться от тактики выжидания даже при наличии у пациентов узловых и внеузловых ФЛ на ранних стадиях (I или II); вместо нее для увеличения продолжительности жизни назначают терапию ритуксимабом. Агрессивная терапия, главным образом на основе ритуксимаба, получает в Японии все большее распространение [25].

Поражения при ЖК ФЛ имеют ограниченный характер. Для их лечения используют разнообразные подходы, включая хирургическую резекцию (в сочетании с адъювантной химиотерапией и ритуксимабом или только с ритуксимабом); в отсутствие клинической симптоматики прибегают к тактике выжидания либо назначают химиотерапию с ритуксимабом. Единый подход к лечению ЖК ФЛ отсутствует, а мнения об использовании того или иного метода противоречивы [24]. У большинства пациентов с узловой ФЛ опухоль диагностируется на III или IV стадии [22], однако соотношение опухолей степени 1 и 2 составляет соответственно 50 и 30% от их общего числа (в сумме 80%) [23], т.е. градация по стадиям и степеням малигнизации опухолей различается. Число пациентов с ФЛ низкого риска или низкой степени (1 и 2) на III или IV стадии относительно велико. Стандартная терапия для ФЛ низкой степени малигнизации на поздних стадиях развития в настоящее время отсутствует [24], но в большинстве случаев предпочтение отдается классической химиотерапии в сочетании с ритуксимабом, поскольку было показано, что по сравнению с различными режимами традиционной химиотерапии такая комбинация обеспечивает бóльшую продолжительность жизни.

Подходы к лечению узловых ФЛ и ЖК ФЛ можно суммировать следующим образом. В большинстве случаев последние имеют очаговую локализацию и диагностируются на ранних стадиях развития, когда характеризуются низкой степенью малигнизации. Напротив, узловые ФЛ почти всегда выявляются на поздних стадиях, а степень их малигнизации может быть либо низкой, либо высокой (соответственно 20 и 80% опухолей). При обсуждении выбора терапии узловых ФЛ и ЖК ФЛ следует иметь в виду различия между этими состояниями, хотя в настоящее время для лечения ФЛ низкой и высокой степеней малигнизации на стадиях III и IV используются сходные режимы терапии.

Более того, клиническая картина ФЛ степени 1 и 2 и их реакция на терапию не различаются, поэтому небольшие различия по характеру лечения, назначаемого отдельными врачами, не имеют существенного значения [22].

Биологическая малигнизация — важный фактор, прямо связанный со степенью дифференцировки опухолевых клеток, скоростью их роста и инфильтрации окружающих тканей, а также склонностью к метастазированию; все эти показатели имеют прогностическое значение. В свете перечисленного следует обсудить следующие два вопроса. Во-первых, сколько на самом деле существует степеней малигнизации и как увязать гистологические различия между самими опухолевыми клетками с факторами, влияющими на выбор режимов терапии в зависимости от стадии развития опухоли? Во-вторых, действительно ли данный метод классификации ФЛ адекватен для этих опухолей? Ответов на эти вопросы пока нет, но они имеют очень большое значение для обсуждения тактики лечения ФЛ в будущем.

ФЛ степени 3b и большая диффузная В-клеточная лимфома (злокачественная лимфома с промежуточной степенью малигнизации) имеют сходные клинические характеристики. Клиническое течение этих заболеваний скорее напоминает течение агрессивной лимфомы, а не медленно растущих индолентных опухолей. В некоторых исследованиях были выявлены биологические различия между двумя подтипами ФЛ: в большинстве случаев структура ФЛ степени 3b на молекулярном уровне напоминает таковую большой диффузной В-клеточной лимфомы [26, 27]. Следовательно, при назначении и проведении лечения ФЛ степени 3b следует руководствоваться теми же соображениями, которые положены в основу терапии большой диффузной В-клеточной лимфомы. Учитывая различия в характере развития разных типов лим-

фом, ФЛ степени 3b следует рассматривать отдельно от других ФЛ.

Клинические стадии ФЛ

Клинические стадии узловых ФЛ определяют на основании классификации Ann Arbor [28], а стадии ЖК ФЛ — с помощью классификации Ligano для опухолей ЖКТ [29].

Большинство индолентных лимфом, подобных ФЛ, диагностируется на поздних стадиях из-за их низкой активности и медленного роста; лишь в редких случаях регистрируется системное клиническое проявление этих опухолей.

Ввиду позднего выявления многих узловых ФЛ (на III и IV стадиях по классификации Ann Arbor) врачам не оставалось иного выбора, кроме тактики выжидания на всем протяжении бессимптомной фазы [5—7].

Однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) новых анти-CD20-антител показали, что комбинация традиционной химиотерапии с терапией ритуксимабом увеличивает продолжительность жизни по сравнению с достигаемой при использовании только обычной химиотерапии. Сейчас на смену выжидательной тактике в качестве стандартной терапии пришло сочетанное лечение моноклональными антителами и химиотерапий, которое назначается даже при обнаружении бессимптомных ФЛ. Уже на ранних стадиях узловых ФЛ (I и II) пациентам назначают ритуксимаб, чтобы увеличить продолжительность жизни. Так, в Японии недавно стали предписывать больным с узловыми ФЛ агрессивную терапию, главным образом с использованием ритуксимаба.

Лучевая терапия показана для лечения больных с ФЛ на стадии ограниченного поражения (IA). При этом пациентов предварительно обследуют для подтверждения наличия ФЛ I стадии путем сканирования с использованием позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ), с помощью которой не всегда удается выявить ФЛ, а также с помощью компьютерной томографии и изучения пунктатов либо аспиратов костного мозга.

При ФЛ на стадии ограниченного поражения (IA по классификации Ann Arbor) в дополнение к общей терапии можно назначить облучение очаговых поражений после 3 или 4 курсов химиотерапии.

Дополнительную лучевую терапию после химиотерапии проводят также в тех случаях, когда у больного сохраняется часть опухоли.

Химиотерапия показана пациентам с опухолью II стадии или более.

Классификация стадий ЖК ФЛ по системе Lugano [29] представлена в табл. 1.

Эта система представляет собой модифицированный вариант классификации Ann Arbor для лимфом ЖКТ. По данным исследований S. Yamamoto и соавт. [24], из общего числа 193 случаев ЖК ФЛ 128 (66,3%) были I стадии, а 52 (26,9%) — II стадии. Как ни странно, более 90% всех ЖК ФЛ, описанных в англоязычной литературе — это локальные опухоли на ранних стадиях развития. S. Yamamoto и соавт. [24] считают, что это объясняется слабой способностью ЖК ФЛ распространяться за пределы ЖКТ и большой долей опухолей степени 1. Кроме того, вероятность публикации и представления к публикации в англоязычной литературе наиболее высока для ЖК ФЛ, исследование и успешное лечение которых облегчается благодаря их идентификации на ранних стадиях развития и отсутствию тяжелой клинической симптоматики. Это обусловливает избирательность публикации подобных случаев. Некоторые ЖК ФЛ поражают лимфатические узлы. Такие опухоли классифицируются как стадия II-1 (поражение локальных лимфатических узлов) или II-2 (поражение отдаленных лимфатических узлов).

Характер распространения опухоли (одно- или многоочаговый) имеет большое значение для выбора методов лечения пациентов с ЖК ФЛ.

Недавно S. Yamamoto и соавт. [24], M. Kodama и соавт. [30] и N. Higichi и соавт. [31] сообщили, что обнаружили (первично и вторично) дополнительные поражения в тонкой кишке более чем у 70% больных с ЖК ФЛ, у которых ранее были выявлены поражения в других отделах ЖКТ, кроме тонкой кишки; эти поражения были выявлены с помощью капсульной и двойной баллонной эндоскопии. Больным с многоочаговым распространением опухоли назначают терапию ритуксимабом в сочетании с традиционной химиотерапией или без нее.

Лечение узловых фолликулярных лимфом

Традиционная терапия ФЛ

Все ФЛ подразделяются по патологическим характеристикам (от степени 1 до 3) в зависимости от количества центробластов. Такая система градации имеет большое значение для определения прогноза опухоли. Например, лимфома степени 3 характеризуется наиболее выражен-

Таблица 1. **Классификация стадий желудочно-кишечных лимфом по системе Lugano [29]**

Стадия	Желудочно-кишечная лимфома
I	Опухоль, локализация которой ограничена ЖКТ
II	Опухоль, распространяющаяся в брюшную полость из места исходной локализации в ЖКТ с поражением лимфатических узлов
II-1	Местная опухоль (парагастральная в случае желудочной лимфомы и параинтестинальная в случае кишечной лимфомы)
II-2	Отдаленная опухоль (брыжеечная в случае изначально кишечной неоплазии, а в других случаях парааортальная, паракавальная, тазовая или паховая)
IIE	Опухоль, прорастающая серозную оболочку и распространяющаяся на близлежащие органы или ткани. В зависимости от пораженного органа обозначается, например, как IIE (поджелудочная железа), IIE (толстая кишка). Стадия узловой опухоли, распространяющаяся также на близлежащие органы, обозначается и буквой E, и подстрочной цифрой (1 или 2), например, $II\text{-}_1E$ (поджелудочная железа).
IV	Диссеминированная внеузловая опухоль или поражение ЖКТ, распространяющееся на наддиафрагмальные узлы

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ной малигнизацией и быстрым ростом; тем не менее она хорошо реагирует на химиотерапию. В то же время лимфома степени 1 слабо малигнизирована и растет очень медленно, но пациент может умереть уже через 10 лет после установления диагноза; к тому же, такая опухоль не чувствительна к химиотерапии. Иными словами, прогноз для опухолей степеней 1 и 3 существенно различается [32—35].

При НХЛ, не ограничивающихся ФЛ, а также в других случаях с инвазией ЖКТ чрезмерно интенсивная химиотерапия повышает риск летальных осложнений, к числу которых относятся кровотечения из кишечника и его перфорация вследствие некроза опухоли. Возможность таких осложнений необходимо учитывать при планировании терапии. В то же время выбор в пользу мягкой химиотерапии или низкоинтенсивной лучевой терапии из-за наличия поражений ЖКТ может служить причиной недостаточно активного лечения системной лимфомы. Успех или неудача лечения зависит и от степени малигнизации опухоли, и от характера ее распространения.

Для лечения ЖК ФЛ предложено несколько способов. Некоторые режимы для ФЛ степеней 1 и 2 включают применение либо только алкилирующего агента, либо комбинированной терапии несколькими лекарственными средствами, либо, наконец, использование высокодозной химиотерапии в сочетании с пересадкой кроветворных стволовых клеток костного мозга. Тем не менее полная ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет после завершения терапии не более чем у 10% пациентов. Более того, несмотря на медиану продолжительности жизни от 7 до 10 лет, выживаемость прогрессивно уменьшается и приблизительно через 15 лет становится ниже, чем при агрессивной лимфоме [36]. Принимая во внимание субоптимальный эффект химиотерапии и очень медленное прогрессирование заболевания даже в отсутствие лечения, некоторые авторы предлагают начинать его только после появления первых симптомов, ограничиваясь до тех пор тщательным наблюдением больного. На ранних стадиях ФЛ (I и II) хорошие результаты дает лучевая терапия, обеспечивающая эффективность контроля 95% и выживаемость 40—52% в отсутствие прогрессирования заболевания на протяжении 10-летнего периода. В этих условиях лучевая терапия считается стандартным методом, поскольку она обеспечивает долгосрочное заживление или ремиссию. Однако вероятность применения лучевой терапии в клинических условиях очень невелика, даже в США [37]. Несмотря на проводящиеся исследования сочетанного воздействия облучением и ритуксимабом, данные о долгосрочных эффектах такой комбинированной терапии отсутствуют. В последнее время использование нацеленных на определенный вид молекул препаратов, таких как ритуксимаб, позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с ФЛ. Наиболее перспективным режимом лечения системных ФЛ представляется проведение 6 циклов комбинированной терапии по схеме: ЦДВП (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) с ритуксимабом (Р-ЦДВП). Как показало РКИ III фазы, режим с ритуксимабом-ЦДВП позволяет значительно повысить выживаемость больных по сравнению с ЦДВП без ритуксимаба [38, 39].

Рандомизированные контролируемые исследования с применением ритуксимаба в сочетании с традиционной химиотерапий по сравнению с традиционной химиотерапией без ритуксимаба

В табл. 2 и 3 представлены сравнительные результаты, полученные в РКИ при оценке частоты реакции на терапию и ее устойчивости, выживаемости без прогрессирования заболевания, а также ОВ у пациентов, получавших традиционную химиотерапию с ритуксимабом или без него. Более подробно они обсуждаются ниже.

Исследования с применением ритуксимаба в сочетании с химиотерапией у ранее не леченных больных с ФЛ. В нескольких исследованиях показано, что традиционная терапия в комбинации с ритуксимабом по-разному влияет на выживаемость ранее нелеченных пациентов с ФЛ (табл. 2).

Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы включало 321 пациента с ранее не леченной ФЛ. Сравнивались результаты применения схемы, включающей циклофосфамид, винкристин и преднизолон (ЦВП), в комбинации с ритуксимабом (Р-ЦВП, n=162) или без него [40]. ОВ при применении схемы Р-ЦВП была выше, чем в случае применения схемы ЦВП (p=0,029; 4-летняя ОВ 83 и 77% соответственно).

В рандомизированном исследовании, проводившемся Германской группой по изучению лимфомы низкой степени злокачественности (German Low-Grade Lymphoma Study Group), пациентам с ранее не леченными ФЛ были предложены 6—8 циклов терапии по схеме ЦДВП (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон в сочетании с ритуксимабом (Р-ЦДВП, n=223) или без него (ЦДВП, n=205). Общая частота ответа на терапию составляла соответственно 96 и 90% (p=0,011); продолжительность ремиссии также была больше после терапии по схеме Р-ЦДВП (p=0,001). ОВ в течение первых 3 лет (с 6 случаями смерти) в группе пациентов, получавших Р-ЦДВП, была выше чем после ЦДВП (17 случаев смерти) (p=0,016) [38, 39].

В рандомизированном исследовании FL-2000 ранее не леченных больных с ФЛ, переводили либо на терапию по схеме циклофосфамид, адриамицин, этопосид и преднизолон (ЦАЭП с добавлением интерферона-α_{2a} (ЦАЭП + ИФН-α) или ЦАЭП в комбинации с ритуксимабом и интерфероном (Р-ЦАЭП + ИФН-α). Выживаемость без развития осложнений на протяжении периода последующих наблюдений (медиана 5 лет) в обоих случаях достоверно различалась (37% после ЦАЭП + ИФН-α и 53% после Р-ЦАЭП + ИФН-α; p=0,001). Однако различия по ОВ на протяжении 5-летнего периода были статистически недостоверными [41].

M. Herold и соавт. [42] методом случайной выборки включали ранее не леченных пациентов с прогрессирующей MALT-лимфомой, ФЛ или лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) в одну из двух групп для лечения по схеме: митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон и ритуксимаб (Р-МХП) или МХП (181 и 177 пациентов соответственно). Все пациенты с полной или частичной ремиссией получали поддерживающую терапию интерфероном до первого рецидива. Пока авторы представили результаты первичного анализа эффективности терапии только у пациентов с ФЛ, которые составляли большинство (56%) включенных в данное исследование больных (n=201, из

Таблица 2. **Результаты различных рандомизированных исследований по сравнительной оценке влияния химиотерапии в сочетании с ритуксимабом или без него у ранее не леченных больных с фолликулярными лимфомами**

Исследование	Число пациентов, патологические типы, стадии	Медиана возраста, годы	Частота полных ответов	Критерий оценки				
				медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания	выживаемость без развития осложнений	медиана продолжительности реакции	время до безуспешной терапии	общая выживаемость
ЦВП[40]	*n*=321, ФЛ, стадия II—IV	52	$p<0{,}0001^{b}$			$p<0{,}0001^{b}$	$p<0{,}001^{b}$	$p=0{,}029^{a}$
Р-ЦВП	*n*=162	Неизвестна	41%	34 мес		Больше, чем при ЦВП (частота рецидивов меньше, чем при ЦВП)	Больше, чем при ЦВП	83% (4 года)
ЦВП	*n*=159	Неизвестна	11%	15 мес				77% (4 года)
GLSG[38, 39]	*n*=428, ФЛ, стадия III или IV (поздняя)	55	$p>0{,}05$			$p=0{,}001^{b}$	$p<0{,}001^{b}$	$p=0{,}016^{a}$
Р-ЦДВП	*n*=223	54	20%	Не достигнута		Частота рецидивов меньше, чем при ЦДВП	28/233 (12.0%)	95% (2 года)
ЦДВП	*n*=205	57	17%	31 мес			61/205 (29.8%)	90% (2 года)
FL2000[41]	*n*=358, ФЛ, 89% > стадия II	61	$p=0{,}001^{b}$		$p=0{,}001^{b}$	$p=0{,}012^{a}$		$p>0{,}05$
Р-ЦАЭП+ИФН-α	*n*=175	Неизвестна	67% (18 мес)	Не достигнута	53% (5 лет)	64% (4 года)		84% (5 лет)
ЦАЭП+ИФН-α	*n*=183	Неизвестна	50% (18 мес)	35 мес	37% (5 лет)	44% (4 года)		79% (5 лет)
OSHO[42]	*n*=201, ФЛ, стадии II и IV	59	$p=0{,}0004^{b}$	$p<0{,}0001^{b}$	$p<0{,}0001^{b}$	$p<0{,}0001^{b}$		$p=0{,}0096^{b}$
Р-МХП	*n*=105	60	52 из 105 (50%)	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута		87% (4 года)
МХП	*n*=96	57	25 из 96 (25%)	28,8 мес	26 мес	35 мес		74% (4 года)

Примечание. a — $p<0{,}05$, b — $p<0{,}01$ — статистически достоверные различия. Р-ЦВП — циклофосфамид, винкристин, преднизолон + ритуксимаб; ФЛ — фолликулярная лимфома; GLSG — Германская группа по изучению лимфомы низкой степени злокачественности; Р-ЦДВП — циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон + ритуксимаб; Р-ЦАЭП+ИФН-α (циклофосфамид, адриамицин, этопосид и преднизолон + ритуксимаб + интерферон-α_{2a}); Р-МХП — митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон + ритуксимаб; OSHO — Восточногерманская группа гематологических и онкологических исследований.

Таблица 3. **Результаты различных рандомизированных исследований по сравнительной оценке влияния химиотерапии в сочетании с ритуксимабом и без него на рецидивирующие или рефрактерные фолликулярные лимфомы**

Исследование	Число пациентов, патологические типы, стадии	Медиана возраста, годы	Частота полных ответов	Критерий оценки	
				медиана выживаемости без прогрессирования заболевания	общая выживаемость
GLSG[43]	*n*=65, рецидивирующая ФЛ		*p*=0,011[a]	*p*=0,0139[a]	*p*=0,0943
Р-ФЦМ	*n*=35	60	94%	Около 36 мес	90% (2 года)
ФЦМ	*n*=30	59,5	70%	21 мес	70% (2 года)
EORTC, HOVON, NCIC, CTG, BNLI, ALLG, NLG и EORTC	*n*=465, рецидивирующая/ рефрактерная ФЛ		*p*<0,001[b]	*p*<0,001[b]	*p*=0,096
Многоцентровое исследование Data Center[44]					
Р-ЦДВП	*n*=234	54	29,5%	33,1 мес	82,5% (3 года)
ЦДВП	*n*=231	55	15,6%	20,2 мес	71,9% (3 года)

Примечание. a — *p*<0,05, b — *p*<0,01 — статистически достоверные различия. GLSG — Германская группа по изучению лимфомы низкой степени злокачественности; ФЛ — фолликулярная лимфома; OSHO — Восточногерманская группа гематологических и онкологических исследований; HOVON — Гемато-онкология для взрослых, Нидерланды; NCIC — Национальный институт рака, Канада; CTG — Группа клинических исследований, Канада; BNLI — Британское национальное исследование лимфомы; ALLG — Австралийско-азиатская группа по изучению лейкемии и лимфомы; NLG — Северная группа по изучению лимфомы; Р-ЦДВП — циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон + ритуксимаб; Р-ФЦМ (флудрабин, циклофосфамид, митоксантрон + ритуксимаб).

которых 105 получали Р-МХП, а 96 — МХП). Выживаемость в течение 4 лет среди пациентов, получавших Р-МХП, составила 87%, а среди получавших МХП —74% (*p*=0,0096).

Рандомизированные исследования ритуксимаба в сочетании с химиотерапией для лечения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ. Рандомизированное исследование по оценке комбинированной терапии флударабином, циклофосфамидом и митоксантроном с добавлением ритуксимаба (Р-ФЦМ) или без него (ФЦМ) включало в общей сложности 65 пациентов с ФЛ, разделенных на две группы: 30 из них получали ФЦМ, а 35 — Р-ФЦМ. ОВ (полная + частичная реакции) составляла 94% в группе Р-ФЦМ по сравнению с 70% в группе ФЦМ. Эффективность терапии Р-ФЦМ, оценивавшаяся по выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS), была достоверно выше, чем среди пациентов, получавших только ФЦМ (*p*=0,0139) (табл. 3).

В другом исследовании 465 пациентов с рецидивирующими или рефрактерными ФЛ были рандомизированы для терапии ЦДВП или Р-ЦДВП. После этого пациенты, достигшие полной или частичной ремиссии, были подразделены на группы, в одной из которых они получали поддерживающую терапию ритуксимабом, а другая служила контролем. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в этих двух группах достоверно различалась (51,5 и 14,9 мес соответственно). Таким образом, поддерживающая терапия ритуксимабом повышает выживаемость без прогрессирования заболевания у больных с рецидивирующими или рефрактерными ФЛ после индукции Р-ЦДВП [44] (см. табл. 3).

Поддерживающая терапия ритуксимабом или интерфероном после лечения препаратами первого ряда

Вопрос о целесообразности поддерживающей терапии является дискуссионным. J. Hainsworth и соавт. [45] пришли к выводу, что поддерживающее лечение необязательно, поскольку терапия первого ряда ритуксимабом давала достаточно хороший эффект и в отсутствие поддержки. В то же время в ряде исследований показано, что ритуксимаб, применяемый в качестве поддерживающей терапии после традиционной химиотерапии, или интерферон в качестве поддерживающей терапии после традиционной химиотерапии в сочетании с ритуксимабом увеличивали продолжительность реакции и выживаемость без прогрессирования заболевания (табл. 4).

По наблюдению R. Forstpointner и соавт. [43, 46], поддерживающая терапия ритуксимабом давала хороший эффект после его использования в предшествующем периоде в комбинации с традиционной химиотерапией (достоверное увеличение продолжительности реакции у пациентов с ФЛ). Результаты рандомизированного исследования фазы III ECOG, опубликованные H. Hochster и соавт. [47], также свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни в отсутствие прогрессирования заболевания у пациентов с ранее не леченной индолентной лимфомой на поздних (III—IV) стадиях, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом после лечения циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном (из общего числа 311 больных у 282 имелась ФЛ). Среди пациентов только с ФЛ 3-летняя ОВ в условиях поддерживающей терапии ритуксимабом и без нее составляла соответственно 91 и 86% (отношение рисков 0,6; односторонний логранговый критерий *p*=0,08). Наконец, M. Herold и соавт. [42] сообщали, что добавление ритуксимаба к терапии первого ряда с использованием МХП и последующее поддерживающее лечение интерфероном улучшало выживаемость больных с прогрессирующей ФЛ.

Применение новых противораковых препаратов в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ

В нескольких недавних публикациях сообщается о результатах клинических испытаний II фазы, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии новыми противораковыми препаратами и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ. J. Friedgerg и соавт. [48] наблюдали реакцию таких паци-

Таблица 4. **Результаты различных рандомизированных исследований по сравнительной оценке влияния поддерживающей терапии ритуксимабом или интерфероном и отсутствия поддерживающего лечения после терапии первого ряда у больных с фолликулярными лимфомами**

Авторы или исследования, поддерживающая терапия	Число пациентов, заболевание и рандомизация для терапии	Медиана возраста, годы	Первоначальная терапия, абс. число (%)	Частота полной реакции	Критерий оценки		
					медиана выживаемости без прогрессирования заболевания	медиана продолжительности реакции	общая выживаемость
GLSG[43,46]	*n*=105, рецидивирующая или рефрактерная ФЛ					*p*=0,035[a]	
Р-ФЦМ	*n*=52	59	Р-ФЦМ: 41 (79) ФЦМ: 11 (21)		Не достигнута	32/41 (78%)	
Наблюдение	*n*=53	61	Р-ФЦМ: 40 (75) ФЦМ: 13 (25)		Не достигнута	21/40 (53%)	
Исследование ECOG1496 [47]	*n*=311, индолентная лимфома III—IV стадии (у 282 из 311 пациентов имелась ФЛ)	61	ЦВП	*p*=0,00006[b]		*p*=0,012[a]	Все: *p*=0,05 ФЛ: *p*=0,08
Р-ЦВП	*n*=153		ЦВП	22%		Все опухоли: 68% (3 года) ФЛ: 64% (3 года)	Все опухоли: 92% (3 года) ФЛ: 91% (3 года)
Наблюдение	*n*=158		ЦВП	7%		Все опухоли: 33% (3 года) ФЛ: 33% (3 года)	Все опухоли: 86% (3 года) ФЛ: 86% (3 года)

Примечание. a: p<0,05, b: p<0,01 — статистически достоверные различия. ПР — полная реакция; PFS — выживаемость в отсутствие прогрессирования заболевания; ФЛ — фолликулярная лимфома; GLSG — Германская группа по изучению лимфомы низкой степени злокачественности; Р-ФЦМ (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон + ритуксимаб); ECOG — Восточная кооперативная онкологическая группа; Р-ЦВП — циклофосфамид, винкристин, преднизолон + ритуксимаб.

Таблица 5. **Результаты клинических исследований III фазы по оценке идиопатических вакцин у пациентов с фолликулярными лимфомами**

Исследование	Число пациентов, заболевание	Режим индукционной терапии	Показания	Тип вакцины	Способ получения вакцины	Основной критерий оценки: тип выживаемости, *p*, достоверность
Biovest	*n*=177, нелеченная ФЛ	PACE или Р-ЦДВП	ПР	Id-KLH/ GM-CSF	Rescue- гибридома	Выживаемость без развития осложнений, *p*>0,05, недостоверно
Genitope	*n*=287, нелеченная ФЛ	ЦВП	ПР, ЧР	Id-KLH/ GM-CSF	Рекомбинантная ДНК	Выживаемость без прогрессирования заболевания, *p*>0,05, недостоверно
Favrille	*n*=349, нелеченная или рецидивирующая ФЛ	Ритуксимаб	ПР, ЧР, СЗ	Id-KLH/ GM-CSF	Рекомбинантная ДНК	Время до начала прогрессирования заболевания, *p*>0,05, недостоверно

Примечание. ФЛ — фолликулярная лимфома; PACE — преднизолон, доксорубицин, циклофосфамид и этопосид; Р-ЦДВП — циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон + ритуксимаб; ЦВП — циклофосфамид, винкристин, преднизолон; ПР — полная реакция; ЧР — частичная реакция; СЗ — стабильное заболевание; IdKLH — идиотипический гемоцианин лимфы улитки; GM-CSF — фактор роста колоний гранулоцитов-макрофагов.

ентов в исследовании фазы II нового противоракового средства, агониста Toll-подобных рецепторов-9 (ТПР-9), в сочетании с ритуксимабом. Как известно, агонисты ТПР-9 оказывают плейотропное действие как на врожденные, так и на приобретенные иммунные функции, усиливая экспрессию антигенов, повышая зависимую от антител клеточно-опосредуемую цитотоксичность и вызывая сдвиг Т-хелперного иммунного ответа по 1-му типу. Эти авторы отмечали клиническую реакцию у 48% больных при медиане общей продолжительности жизни без прогрессирования заболевания 9 мес. В многоцентровом исследовании II фазы, проводившемся B. Pro и соавт. [49], оценивалась эффективность комбинированной терапии с использованием облимерсена натрия (антисмыслового олигонуклеотида Bcl-2) и ритуксимаба у пациентов с рецидивирующими В-клеточными НХЛ. Общая выживаемость больных с рецидивирующими ФЛ составила в этом исследовании 60% (8 полных и 4 частичных ремиссии у 20 пациентов). Сочетание облимерсена натрия и ритуксимаба оказалось особенно эффективным у пациентов с индолентными НХЛ, включая ФЛ. Многоцентровое исследование II фазы, проводившееся K. Robinson и соавт. [50], включало пациентов с рецидивирующими индолентными В-клеточными лимфомами и ЛКМ, у которых отсутствовала резистентность к предшествующей терапии ритуксимабом. Эти больные получали лечение бендамустином в сочетании с ритуксимабом. Было установлено, что общая частота терапевтического ответа, медиана продолжительности реакции и медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания составляли соответственно 92% (полная реакция 41%), 21 и 23 мес. Авторы пришли к заключению о возможности назначения сочетанной терапии бендамустином и ритуксимабом пациентам с рецидивирующими индолентными ФЛ и ЛКМ.

Новые анти-CD20-антитела для лечения индолентной В-клеточной лимфомы

Препарат велтузумаб представляет собой гуманизированные анти-CD20-антитела, отличающиеся по структурно-функциональным свойствам от химерного ритуксимаба. F. Morschhauser и соавт. [51] проанализировали результаты многоцентрового исследования I/II фазы, проводившегося с целью определения эффективных доз велтузумаба для лечения рецидивирующей/рефрактерной В-клеточной НХЛ. Объективная реакция была зарегистрирована у 24 (44%) из 55 пациентов с ФЛ, включая 15 (27%) с полной реакцией. Среди 6 пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны полная реакция отмечалась у 5 (83%). Авторы пришли к заключению, что велтузумаб является безопасным лекарственным средством и активен в таких же дозах, как ритуксимаб, включая дозы ниже обычно используемых в клинической практике. Это дает основание продолжать исследования данного препарата.

Новые антитела к иным мишеням помимо CD20

Эпратузумаб — гуманизированные анти-CD22-антитела, не конъюгированные с IgG_1. J. Leonard и соавт. [52] предприняли международное многоцентровое исследование II фазы, которое включало пациентов с рецидивирующими ФЛ. Авторы наблюдали полную и продолжительную реакцию на сочетанную терапию эпратузумабом и ритуксимабом. Общая частота терапевтического ответа достигала 85% (13 больных, у которых потенциальный риск возникновения рецидива, оценивавшийся по международному прогностическому индексу для фолликулярных лимфом — FLIPI, составлял 0—1 балла). В то же время у 28 пациентов с промежуточным или высоким риском рецидива (FLIPI ⩾2) общая частота терапевтического ответа равнялась 39%.

Инотузумаб озогамицин (CMC-544) — моноклональные анти-CD22-антитела, конъюгированные с калихеамицином, и ритуксимаб. A. Takeshita и соавт. [53] изучили действие CMC-544 — конъюгированных с калихеамицином моноклональных анти-CD22-антител, при их изолированном введении или в комбинации с ритуксимабом. Эффекты CMC-544 оценивались по количественным изменениям в его молекулярных мишенях: CD20, CD22, CD55 и CD59, в клетках, полученных от больных с В-клеточными злокачественными новообразованиями, или в клеточных линиях Dauji и Raji. Уменьшение CD55 и сохранение CD20 после инкубации с CMC-544 подтверждает целесообразность сочетанного применения CMC-544 и ритуксимаба [48]. Возможно, эти новые антитела также будут использоваться для лечения ФЛ.

Галиксимаб — химерные анти-CD80-антитела человека и приматов. Галиксимаб, представляющий собой химерные анти-CD80-антитела, состоящие из иммуноглобулинов человека и приматов, обладает эффективностью в отношении рецидивирующей ФЛ в отсутствие дополнительной терапии и хорошо переносится больными [54]. При его испытании I/II фазы в комбинации с ритуксимабом частота терапевтического ответа составила 64% с медианой продолжительности жизни без прогрессирования заболевания 12,1 мес [55]. В настоящее время проводится исследование III фазы, в котором сравнивается действие ритуксимаба в комбинации с галиксимабом или без него у пациентов с рецидивирующей ФЛ.

Другие потенциально возможные новые антитела к иным мишеням, кроме CD20, CD22 или CD80. В настоящее время проводятся либо завершаются исследования I/II фазы новых антител, включая CD52 (алемтузумаб), CD2 (MEDI-507 или сиплизумаб), CD30 (SGN-30 и MDX-060 или иратумумаб) и CD40 (SGN-40) [56], с участием пациентов с агрессивными лимфомами. Возможно, эти новые препараты в будущем войдут в клиническую практику для лечения ФЛ.

Радиоиммунотерапия ФЛ

В 2005 г. Kanzius с сотрудниками [57, 58] предложили новые системы и методы для радиочастотной гипертермии в сочетании с радиоиммунотерапией с использованием ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-9, и тозитумомаба, меченного йодом-131, для лечения больных с НХЛ, включая ФЛ.

Недавно появилось сообщение о проведении радиоиммунотерапии рефрактерных или рецидивирующих ФЛ с использованием ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-90, и тозитумомаба, меченного йодом-131, которые получены на основе моноклональных анти-CD20-антител и сопряжены с радиоактивными изотопами. Ниже приводятся сведения о новейших публикациях по этому вопросу.

Меченный йодом-131 ритуксимаб для лечения индолентных В-клеточных лимфом (ФЛ и MALT-лимфом). T. Illidge и соавт. [59] оценивали новый протокол, согласно которому пациенты с индолентными В-клеточными лимфомами (ФЛ и MALT-лимфомами) получали 4 еженедельных инфузии 375 мг ритуксимаба на 1 м^2 поверхности тела с последующим двукратным введением ритук-

симаба, меченного йодом-131 (которому предшествовало введение немеченого ритуксимаба в дозе 100 мг/1 м^2). Общая частота терапевтического ответа составляла 94%, а частота полной реакции — 50%. Медиана времени до начала прогрессирования заболевания достигала 20 мес, что значительно больше, чем после последней химиотерапии (p=0,001).

Меченный иттрием-90 ибритумомаб тиуксетан для терапии ранее не леченных ФЛ. S. Jacobs и соавт. [60] опубликовали данные испытания, включавшего пациентов с ранее не леченными ФЛ, которым назначали Р-ЦДВП (три цикла ЦДВП и 4 дополнительных еженедельных цикла ритуксимаба). Частота полной реакции на Р-ЦДВП по данным компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии составляла соответственно 40 и 46%. Этот показатель еще больше увеличивался после включения в терапию ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-90 (до 82 и 89% соответственно).

Меченный иттрием-90 ибритумомаб тиуксетан для лечения поздних стадий ФЛ после ремиссии. F. Morschhauser и соавт. [61] описали эффективную стабилизацию первой ремиссии у пациентов с поздними стадиями ФЛ, которая достигалась применением ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-90. Действие этого препарата не сопровождалось неожиданными токсическими эффектами. Он на 2 года увеличивал продолжительность ремиссии без прогрессирования заболевания и одновременно повышал частоту переходов от частичной к полной ремиссии, независимо от характера индукционной терапии первого ряда.

Меченный иттрием-90 ибритумомаб тиуксетан для лечения рецидивирующих и рефрактерных индолентных В-клеточных лимфом (включая ФЛ). K. Tobinai и соавт. [62] сообщают о безопасности и высокой эффективности радиоиммунотерапии с использованием ибритумомаба тиуксетана, меченного иттрием-90, у пациентов с рецидивирующими и рефрактерными индолентными В-клеточными лимфомами (включая мелкие лимфоцитарные и лимфоплазмоцитарные лимфомы, лимфомы клеток мантии, фолликулярные и MALT-лимфомы, а также лимфомы маргинальной зоны селезенки). Пациенты с перечисленными новообразованиями предварительно получали терапию на основе ритуксимаба. Общая частота терапевтического ответа и частота полной реакции составляли соответственно 83 и 68%, а медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания — 9,6 мес.

Идиотипическая вакцина

Идиотипические вакцины предназначены для активной иммунизации пациентов против их собственного идиотипа опухолевых клеток. Эти вакцины индуцируют более эффективную и устойчивую противоопухолевую реакцию, чем пассивная инфузия антиидиотипических антител [10]. Полагают, что вакцинотерапия с использованием антител против характерного опухолевого идиотипа для конкретного пациента, имеющего ФЛ, может индуцировать противоопухолевый эффект, повысить частоту терапевтического ответа и увеличить выживаемость. Эти надежды подкрепляются возможностью разработать индивидуальный оптимизированный режим терапии для каждого пациента. Клинические исследования I/II фазы, цель которых — выяснить перспективы применения идиопатических вакцин для лечения ФЛ, проводятся уже на протяжении последних 20 лет. Результаты 10 из них были опубликованы; они свидетельствуют о терапевтической эффективности этих препаратов [63—71]. В частности, S. Inoges и соавт. [69] показали, что у большинства пациентов с ФЛ, пролеченных идиопатическими вакцинами, после второй ремиссии увеличивалась выживаемость без прогрессирования заболевания. Столь обнадеживающие результаты исследований I и II фаз создали основу для перехода к исследованием III фазы (Biovest, Genitope и Favrille). В настоящее время эти испытания практически завершены, а их результаты проанализированы (табл. 5). Несмотря на то что на ранних стадиях испытаний рассматриваемые вакцины, казалось бы, обеспечивали значительное увеличение продолжительности жизни без прогрессирования заболевания, в исследованиях III фазы этот эффект отсутствовал [10].

A.A. McCormick и соавт. [72] недавно приготовили рекомбинантные идиопатические вакцины растительного происхождения против фолликулярной В-клеточной лимфомы, адаптированные к специфическим потребностям отдельных пациентов. В проведенных этими авторами исследованиях I фазы более чем у 70% пациентов развились клеточные и гуморальные иммунные реакции, а у 47% — антигенспецифические реакции [72]. Было бы чрезвычайно интересно получить результаты исследований II и III фаз.

Способы лечения желудочно-кишечных фолликулярных лимфом

Недавно S. Yamamoto и соавт. [24] опубликовали обзор случаев заболевания ЖК ФЛ в Японии. Эта основательная работа помогает в известной мере устранить существующие противоречия относительно выбора методов терапии ЖК ФЛ.

Хотелось бы обобщить материалы этого обзора, сконцентрировав внимание на основных его положениях, касающихся пациентов с ЖК ФЛ.

Введение в проблему ЖК ФЛ

ЖКТ является наиболее частым местом локализации внеузловых НХЛ: здесь обнаруживается 30—40% всех первичных опухолей этого класса [11, 12]. Обычно ЖКТ поражается агрессивными НХЛ (узловыми агрессивными НХЛ, поражающими ЖКТ), тогда как первичные ЖК НХЛ встречаются редко, а ЖК ФЛ — очень редко. По гистологическому строению большинство первичных ЖК НХЛ являются MALT-лимфомами или В-клеточными лимфомами высокой степени малигнизации[13—16]. Ввиду редкости ЖК ФЛ к этому гистологическому подтипу относится только около 2% всех ЖК НХЛ [16—18]. Кроме того, более 90% случав ЖК ФЛ, опубликованных к настоящему времени в англоязычной литературе, представляют собой опухоли на ранних (I и II) стадиях развития [24]. В недавно появившемся обзоре случаев ЖК ФЛ S. Yamamoto и соавт. [24] отмечено, что диагностика, прогноз и терапия этого заболевания изучены недостаточно, главным образом из-за редкости опухолей данного типа. Вместе с тем методы капсульной и двойной баллонной эндоскопии тонкой кишки, которые в последнее время находят все более широкое применение в Японии, позволяют выявлять все больше больных с ЖК ФЛ.

Прогноз у больных ЖК ФЛ

Исход ЖК ФЛ в долгосрочной перспективе до сих пор неизвестен. По мнению G. Damaj и соавт. [73], больные,

получающие традиционную химиотерапию с ритуксимабом, и пациенты, остающиеся под наблюдением без лечения, не различаются по медиане времени до начала прогрессирования заболевания (37,5 мес) и медиане безрецидивного периода (31 мес).

Лечение больных с ЖК ФЛ

У многих больных с ЖК ФЛ опухоль выявляется на ранних стадиях развития, однако она характеризуется не одноочаговым, а многоочаговым распространением и ассоциируется с дополнительным поражением тонкой кишки. Лечение ритуксимабом в сочетании с химиотерапией или без нее можно начинать по тому же режиму, что при узловых ФЛ [24].

Тем не менее отсутствие существенных различий выживаемости пациентов, получающих и не получающих лечение по поводу ЖК ФЛ, а также редкость опухолей данного типа затрудняют выработку согласованного подхода к их терапии [24].

Возможности выявления ЖК ФЛ, особенно у пациентов с бессимптомным течением заболевания, значительно расширились благодаря широкому использованию в Японии методов капсульной и двойной баллонной эндоскопии тонкой кишки. Вместе с тем выбор метода лечения таких больных остается нерешенной проблемой. Неясно, в частности, следует ли назначать им традиционную химиотерапию с ритуксимабом или ограничиваться тактикой выжидания. Ответ на этот вопрос имеет очень большое значение.

В опубликованном недавно обзоре литературы [24] S. Yamamoto и соавт. привели данные о реальном числе больных каждой терапевтической категории. Только 25% из них с первичными ЖК ФЛ оставались под наблюдением без лечения, тогда как остальные 75% получали ту или иную терапию. Примерно 50% всех больных с первичной ЖК ФЛ назначается химиотерапия в комбинации с другими методами или без них.

Химиотерапия или другие способы лечения пациентов с ЖК ФЛ используется чаще, чем тактика выжидания (наблюдение без лечения). Причины, по которым пациентам с ЖК ФЛ предписывается химиотерапия, состоят в следующем. Во-первых, все большее распространение и признание получает концепция первичной ЖК ФЛ и ее лечения химиотерапевтическими методами. Во-вторых, установлено, что по сравнению с химиотерапией без ритуксимаба комбинация традиционной химиотерапии с ритуксимабом увеличивает продолжительность жизни больных с узловыми ФЛ. Поэтому сочетанное лечение все чаще назначается и пациентам с ЖК ФЛ. С большим интересом ожидаются результаты дальнейших проспективных исследований по оценке терапии у этих больных.

Текущая и предстоящая работа

Терапевтические моноклональные антитела, такие как анти-CD20-антитела, являются эффективным средством лечения больных с НХЛ. Начиная с 2000 г. предпринято несколько рандомизированных контролируемых исследований для сопоставления эффективности традиционной химиотерапии и ее сочетания с терапией ритуксимабом. Полученные результаты показывают, что сочетание традиционной химиотерапии и ритуксимаба обеспечивает в целом более высокие частоту реакции и продолжительность жизни. Поэтому данный подход постепенно становится стандартным. Недавно были опубликованы результаты исследований I и II фазы, в которых оценивались эффекты новых моноклональных анти-CD20-антител в сочетании с ритуксимабом или без него, назначавшихся в качестве первоначальной терапии пациентам с рецидивирующими агрессивными лимфомами. Для того чтобы оценить целесообразность использования этих антител по сравнению с ритуксимабом, необходимо провести рандомизированные сравнительные исследования или продемонстрировать эффективность таких подходов у пациентов, резистентных к ритуксимабу либо имеющих рецидивирующие опухоли, после завершения терапии первого ряда ритуксимабом.

В настоящее время проводятся исследования III фазы, в которых сопоставляется действие галиксимаба в сочетании с ритуксимабом или без него. В будущем потребуются аналогичные исследования для оценки эффективности множества новых анти-CD20-антител. По мнению некоторых авторов, применение таких антител в комбинации с ритуксимабом может повысить частоту терапевтического ответа и выживаемость больных без прогрессирования заболевания.

Радиоиммунотерапия ибритумомабом тиуксетаном, меченым иттрием-90, или тозитумомабом, меченым йодом-131, является безопасным и высокоэффективным способом лечения больных с рецидивирующими или рефрактерными (резистентными к терапии на основе ритуксимаба) ФЛ. Действие этих меченных радиоизотопами антител необходимо сопоставить с другими терапевтическими методами в рамках рандомизированных исследований.

Идиотипические вакцины были разработаны как иммунотерапевтические средства, предназначенные для индукции активной и продолжительной иммунной реакции против клеток лимфомы. В большинстве этих вакцин в качестве специфичного опухолевого антигена используется идиотип опухолевых В-клеток (изменчивая область поверхностного иммуноглобулина). На протяжении последних 20 лет проведено несколько клинических испытаний I и II фазы для изучения действия идиотипических вакцин на ФЛ; данные 10 из них были опубликованы и свидетельствовали об эффективности этих новых лекарственных средств (увеличение продолжительности жизни без прогрессирования заболевания). Столь обнадеживающие результаты создали основу для 3 исследований фазы III (Biovest, Genitope и Favrille). Однако ни в одном из них в конечном счете не было подтверждено позитивное действие рассматриваемых вакцин на выживаемость больных без прогрессирования заболевания.

Первичные ЖК ФЛ встречаются чрезвычайно редко; опухоли этого гистологического типа составляют только около 2% всех ЖК НХЛ. У многих пациентов ЖК ФЛ выявляются на ранних стадиях формирования, однако они характеризуются не одноочаговым, а многоочаговым распространением и ассоциируется с дополнительным поражением в тонкой кишке. Лечение таких ранних ЖК ФЛ ритуксимабом в сочетании с химиотерапией или без нее можно начинать по тому же режиму, что и в случаях узловых ФЛ.

Выживаемость пациентов, получающих и не получающих лечение по поводу ЖК ФЛ, существенно не различается. При этом подходы к терапии опухолей данного типа в настоящее время крайне противоречивы, не говоря уже о редкости этих неоплазий. По данным опубликованного недавно обзора литературы S. Yamamoto и соавт. [24]

лишь 25% больных с первичными ЖК ФЛ оставались под наблюдением без лечения и только 50% получали химиотерапию в комбинации с другими методами или без них. Текущие исследования биомаркеров с целью оптимизации лечения больных с ЖК ФЛ на основе индивидуального подхода могут дать ценную информацию для разработки стандартного терапевтического режима.

Заключение

В данной публикации обобщены имеющиеся на настоящее время сведения о методах лечения ФЛ, полученные путем обзора источников литературы, в которых представлены результаты новейших фармакотерапевтических исследований. К числу разнообразных средств для лечения ФЛ относятся новые моноклональные антитела и иммунорадиотерапия, а также их сочетание с традиционной химиотерапией. Обсуждается также проблема идиопатических вакцин — новых терапевтических средств, которые начинают входить в клиническую практику и испытания которых в III фазе в настоящее время близятся к завершению. В случае успеха на основе этих препаратов будут созданы специализированные лекарственные средства для противораковой терапии, оптимизированные применительно к потребностям отдельных пациентов. Статья завершается кратким обсуждением возможных путей развития методов терапии ФЛ в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89: 3909—3918.
2. *Anderson J.R., Armitage J.O., Weisenburger D.D.* Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1998; 9: 717—720.
3. The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. Pathol Int 2000; 50: 696—702.
4. *Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.* World Health Organization classification of tumours: Tumours of the haemopoitic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
5. *Young R.C., Longo D.L., Glatstein E., Ihde D.C., Jaffe E.S., DeVita V.T.Jr.* The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin Hematol 1988; 25: 11—16.
6. *Ardeshna K.M., Smith P., Norton A., Hancock B.W., Hoskin P.J., MacLennan K.A., Marcus R.E., Jelliffe A., Vaughan G., Hudson., Linch D.C.* Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advancedstage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 516—522.
7. *Brice P., Bastion Y., Lepage E., Brousse N., Haïoun C., Moreau P., Straetmans N., Tilly H., Tabah I., Solal-Céligny P.* Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 1997; 15: 1110—1117.
8. *Barosi G., Carella A., Lazzarino M., Marchetti M., Martelli M., Rambaldi A., Tarella C., Vitolo U., Zinzani P.L., Tura S.* Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2006; 91: 96—103.
9. *Hiddemann W., Buske C., Dreyling M., Weigert O., Lenz G., Forstpointner R., Nickenig C., Unterhalt M.* Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives. J Clin Oncol 2005; 23: 6394—6399.
10. *Houot R., Levy R.* Vaccines for lymphomas: idiotype vaccines and beyond. Blood Rev 2009; 23: 137—142.
11. *d'Amore F., Christensen B.E., Brincker H., Pedersen N.T., Thorling K., Hastrup J., Pedersen M., Jensen M.K., Johansen P., Andersen E.* Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. Eur J Cancer 1991; 27: 1201—1208.
12. *Cirillo M., Federico M., Curci G., Tamborrino E., Piccinini L., Silingardi V.* Primary gastrointestinal lymphoma: a clinicopathological study of 58 cases. Haematologica 1992; 77: 156—161.
13. *Morton J.E., Leyland M.J., Vaughan Hudson G., Vaughan Hudson B., Anderson L., Bennett M.H., MacLennan K.A.* Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. Br J Cancer 1993; 67: 776—782.
14. *Koh P.K., Horsman J.M., Radstone C.R., Hancock H., Goepel J.R., Hancock B.W.* Localised extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: Sheffield Lymphoma Group experience (1989—1998). Int J Oncol 2001; 18: 743—748.
15. *Nakamura S., Matsumoto T., Iida M., Yao T., Tsuneyoshi M.* Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. Cancer 2003; 97: 2462—2473.
16. *Yoshino T., Miyake K., Ichimura K., Mannami T., Ohara N., Hamazaki S., Akagi T.* Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. Am J Surg Pathol 2000; 24: 688—693.
17. *Lewin K.J., Ranchod M., Dorfman R.F.* Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. Cancer 1978; 42: 693—707.
18. *Filippa D.A., Lieberman P.H., Weingrad D.N., Decosse J.J., Bretsky S.S.* Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. Analysis of prognostic factors with emphasis on histological type. Am J Surg Pathol 1983; 7: 363—372.
19. *Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Harald S., Thiele J., Vardiman J.W.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
20. *Nathwani B.N., Metter G.E., Miller T.P., Burke J.S., Mann R.B., Barcos M., Kjeldsberg C.R., Dixon D.O., Winberg C.D., Whitcomb C.C.* What should be the morphologic criteria for the subdivision of follicular lymphomas? Blood 1986; 68: 837—845.
21. *Anderson J.R., Vose J.M., Bierman P.J., Weisenberger D.D., Sanger W.G., Pierson J., Bast M., Armitage J.O.* Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: a report from the Nebraska Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 1993; 11: 218—224.
22. *Vitolo U., Ferreri A.J., Montoto S.* Follicular lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 66: 248—261.
23. *Harris N.L., Ferry J.A.* Follicular lymphoma. In: Knowles DM, editor. Neoplastic hematopathology. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 823—853.
24. *Yamamoto S., Nakase H., Yamashita K., Matsuura M., Takada M., Kawanami C., Chiba T.* Gastrointestinal follicular lymphoma: review of the literature. J Gastroenterol 2010; 45: 370—388.
25. *Kanda Y.* Newest treatment strategies and future development for malignant lymphomas. Nippon Naika Gakkai Zasshi 2010; 99: 542—547.
26. *Ott G., Katzenberger T., Lohr A., Kindelberger S., Rüdiger T., Wilhelm M., Kalla J., Rosenwald A., Müller J.G., Ott M.M., Müller-Hermelink H.K.* Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood 2002; 99: 3806—3812.
27. *Bosga-Bouwer A.G., van Imhoff G.W., Boonstra R., van der Veen A., Haralambieva E., van den Berg A., de Jong B., Krause V., Palmer M.C., Coupland R., Kluin P.M., van den Berg E., Poppema S.* Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. Blood 2003; 101: 1149—1154.
28. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M.* Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31: 1860—1861.

29. *Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B., Crowther D., Gospodarowicz M., Isaacson P., Lister T.A., Norton A., Salem P., Shipp M.* Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994; 5: 397—400.

30. *Kodama M., Kitadai Y., Shishido T., Shimamoto M., Fukumoto A., Masuda H., Tanaka S., Yoshihara M., Sakai A., Nakayama H., Chayama K.* Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a retrospective case series. Endoscopy 2008; 40: 343—346.

31. *Higuchi N., Sumida Y., Nakamura K., Itaba S., Yoshinaga S., Mizutani T., Honda K., Taki K., Murao H., Ogino H., Kanayama K., Akiho H., Goto A., Segawa Y., Yao T., Takayanagi R.* Impact of double-balloon endoscopy on the diagnosis of jejunoileal involvement in primary intestinal follicular lymphomas: a case series. Endoscopy 2009; 41: 175—178.

32. *Anderson T., Bender R.A., Fisher R.I., DeVita V.T., Chabner B.A., Berard C.W., Norton L., Young R.C.* Combination chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: results of long-term followup. Cancer Treat Rep 1977; 61: 1057—1066.

33. *Longo D.L., Young R.C., Hubbard S.M., Wesley M., Fisher R.I., Jaffe E., Berard C., DeVita V.T.Jr.* Prolonged initial remission in patients with nodular mixed lymphoma. Ann Intern Med 1984; 100: 651—656.

34. *Jones S.E., Fuks Z., Bull M., Kadin M.E., Dorfman R.F., Kaplan H.S., Rosenberg S.A., Kim H.* Non-Hodgkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. Cancer 1973; 31: 806—823.

35. *Glick J.H., McFadden E., Costello W., Ezdinli E., Berard C.W., Bennett J.M.* Nodular histiocytic lymphoma: factors influencing prognosis and implications for aggressive chemotherapy. Cancer 1982; 49: 840—845.

36. *Okamoto M.* Special edition, Lymphoma-I-Significance for diagnosis and biological factors-New WHO classification and selection of therapeutic procedure: What will be expected for pathological diagnosis? (in Japanese) Byori to Rinsho 2003; 21: 159—165.

37. *Freidberg J.W., Wong E., Taylor M., Lin M., Darif M., Dillon H.* Characteristics of patients with stage I follicular lymphoma (FL) selected for watchful waiting (WW) in the US: report from the National LymphoCare Study (NLCS). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: A3315.

38. *Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M., Schmitz N., Lengfelder E., Schmits R., Reiser M., Metzner B., Harder H., Hegewisch-Becker S., Fischer T., Kropff M., Reis H.E., Freund M., Wörmann B., Fuchs R., Planker M., Schimke J., Eimermacher H., Trümper L., Aldaoud A., Parwaresch R., Unterhalt M.* Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106: 3725—3732.

39. *Buske C., Hoster E., Dreyling M., Eimermacher H., Wandt H., Metzner B., Fuchs R., Bittenbring J., Woermann B., Hohloch K., Hess G., Ludwig W.D., Schimke J., Schmitz S., Kneba M., Reiser M., Graeven U., Klapper W., Unterhalt M., Hiddemann W.* The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (RCHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia 2009; 23: 153—161.

40. *Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P., Catalano J.V., Dmoszynska A., Raposo J.C., Offner F.C., Gomez-Codina J., Belch A., Cunningham D., Wassner-Fritsch E., Stein G.* Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4579—4586.

41. *Salles G., Mounier N., de Guibert S., Morschhauser F., Doyen C., Rossi J.F., Haioun C., Brice P., Mahé B., Bouabdallah R., Audhuy B., Ferme C., Dartigeas C., Feugier P., Sebban C., Xerri L., Foussard C.* Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELAGOELAMS FL2000 study. Blood 2008; 112: 4824—4831.

42. *Herold M., Haas A., Srock S., Neser S., Al-Ali K.H., Neubauer A., Dölken G., Naumann R., Knauf W., Freund M., Rohrberg R., Höffken K., Franke A., Ittel T., Kettner E., Haak U., Mey U., Klinkenstein C., Assmann M., von Grünhagen U.* Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol 2007; 25: 1986—1992.

43. *Forstpointner R., Dreyling M., Repp R., Hermann S., Hänel A., Metzner B., Pott C., Hartmann F., Rothmann F., Rohrberg R., Böck HP., Wandt H., Unterhalt M., Hiddemann W.* The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104: 3064—3071.

44. *van Oers M.H., Klasa R., Marcus R.E., Wolf M., Kimby E., Gascoyne R.D., Jack A., Van't Veer M., Vranovsky A., Holte H., van Glabbeke M., Teodorovic I., Rozewicz C., Hagenbeek A.* Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108: 3295—3301.

45. *Hainsworth J.D., Litchy S., Shaffer D.W., Lackey V.L., Grimaldi M., Greco F.A.* Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2005; 23: 1088—1095.

46. *Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M., Böck H.P., Repp R., Wandt H., Pott C., Seymour J.F., Metzner B., Hänel A., Lehmann T., Hartmann F., Einsele H., Hiddemann W.* Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006; 108: 4003—4008.

47. *Hochster H., Weller E., Gascoyne R.D., Habermann T.M., Gordon L.I., Ryan T., Zhang L., Colocci N., Frankel S., Horning S.J.* Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. J Clin Oncol 2009; 27: 1607—1614.

48. *Friedberg J.W., Kelly J.L., Neuberg D., Peterson D.R., Kutok J.L., Salloum R., Brenn T., Fisher D.C., Ronan E., Dalton V., Rich L., Marquis D., Sims P., Rothberg P.G., Liesveld J., Fisher R.I., Coffman R., Mosmann T., Freedman A.S.* Phase II study of a TLR-9 agonist (1018 ISS) with rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Br J Haematol 2009; 146: 282—291.

49. *Pro B., Leber B., Smith M., Fayad L., Romaguera J., Hagemeister F., Rodriguez A., McLaughlin P., Samaniego F., Zwiebel J., Lopez A., Kwak L., Younes A.* Phase II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with rituximab in patients with recurrent B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2008; 143: 355—360.

50. *Robinson K.S., Williams M.E., van der Jagt R.H., Cohen P., Herst J.A., Tulpule A., Schwartzberg L.S., Lemieux B., Cheson B.D.* Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4473—4479.

51. *Morschhauser F., Leonard J.P., Fayad L., Coiffier B., Petillon M.O., Coleman M., Schuster S.J., Dyer M.J., Horne H., Teoh N., Wegener W.A., Goldenberg D.M.* Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II results. J Clin Oncol 2009; 27: 3346—3353.

52. *Leonard J.P., Schuster S.J., Emmanouilides C., Couture F., Teoh N., Wegener W.A., Coleman M., Goldenberg D.M.* Durable complete responses from therapy with combined epratuzumab and rituximab: final results from an international multicenter, phase 2 study in recurrent, indolent, non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2008; 113: 2714—2723.

53. *Takeshita A., Yamakage N., Shinjo K., Ono T., Hirano I., Nakamura S., Shigeno K., Tobita T., Maekawa M., Kiyoi H., Naoe T., Ohnishi K., Sugimoto Y., Ohno R.* CMC-544 (inotuzumab ozogamicin), an anti-CD22 immunoconjugate of calicheamicin, alters the levels of target molecules of malignant B-cells. Leukemia 2009; 23: 1329—1336.

54. *Czuczman M.S., Thall A., Witzig T.E., Vose J.M., Younes A., Emmanouilides C., Miller T.P., Moore J.O., Leonard J.P., Gordon L.I., Sweetenham J., Alkuzweny B., Finucane D.M., Leigh B.R.* Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 4390—4398.

55. *Leonard J.P., Friedberg J.W., Younes A., Fisher D., Gordon L.I., Moore J., Czuczman M., Miller T., Stiff P., Cheson B.D., Forero-Torres A., Chieffo N., McKinney B., Finucane D., Molina A.* A phase I/II study of galiximab (an anti-CD80 monoclonal antibody) in combination with rituximab for relapsed or refractory, follicular lymphoma. Ann Oncol 2007; 18: 1216—1223.

56. *Advani R., Forero-Torres A., Furman R.R., Rosenblatt J.D., Younes A., Ren H., Harrop K., Whiting N., Drachman J.G.* Phase I study of the humanized anti-CD40 monoclonal antibody dacetuzumab in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27: 4371—4377.

57. *Kanzius J., Steinbrink W.H., McDonald R.J., Keating M.J.* Systems and methods for RF-induced hyperthermia using biological cells and nanoparticles as RF enhancer carriers. US20050251234, 2005.

58. *Kanzius J., Steinbrink W.H., McDonald R.J., Keating M.J.* Systems and methods for combined RF-induced hyperthermia and radioimmunotherapy. US20050273143, 2005.

59. *Illidge T.M., Bayne M., Brown N.S., Chilton S., Cragg M.S., Glennie M.J., Du Y., Lewington V., Smart J., Thom J., Zivanovic M., Johnson P.W.* Phase 1/2 study of fractionated (131)I-rituximab in low-grade B-cell lymphoma: the effect of prior rituximab dosing and tumor burden on subsequent radioimmunotherapy. Blood 2009; 113: 1412—1421.

60. *Jacobs S.A., Swerdlow S.H., Kant J., Foon K.A., Jankowitz R., Land S.R., DeMonaco N., Joyce J., Osborn J.L., Evans T.L., Schaefer P.M., Luong T.M.* Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. Clin Cancer Res 2008; 14: 7088—7094.

61. *Morschhauser F., Radford J., Van Hoof A., Vitolo U., Soubeyran P., Tilly H., Huijgens P.C., Kolstad A., d'Amore F., Gonzalez Diaz M., Petrini M., Sebban C., Zinzani PL., van Oers M.H., van Putten W., Bischof-Delaloye A., Rohatiner A., Salles G., Kuhlmann J., Hagenbeek A.* Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 5156—5164.

62. *Tobinai K., Watanabe T., Ogura M., Morishima Y., Hotta T., Ishizawa K., Itoh K., Okamoto S., Taniwaki M., Tsukamoto N., Okumura H., Terauchi T., Nawano S., Matsusako M., Matsuno Y., Nakamura S., Mori S., Ohashi Y., Hayashi M., Endo K.* Japanese phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci 2009; 100: 158—164.

63. *Hsu F.J., Caspar C.B., Czerwinski D., Kwak L.W., Liles T.M., Syrengelas A., Taidi-Laskowski B., Levy R.* Tumor-specific idiotype vaccines in the treatment of patients with B-cell lymphoma-long-term results of a clinical trial. Blood 1997; 89: 3129—3135.

64. *Bendandi M., Gocke C.D., Kobrin C.B., Benko F.A., Sternas L.A., Pennington R., Watson T.M., Reynolds C.W., Gause B.L., Duffey P.L., Jaffe E.S., Creekmore S.P., Longo D.L., Kwak L.W.* Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma. Nat Med 1999; 5: 1171—1177.

65. *Timmerman J.M., Czerwinski D.K., Davis T.A., Hsu F.J., Benike C., Hao Z.M., Taidi B., Rajapaksa R., Caspar C.B., Okada C.Y., van Beckhoven A., Liles T.M., Engleman E.G., Levy R.* Idiotypepulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune responses in 35 patients. Blood 2002; 99: 1517—1526.

66. *Timmerman J.M., Singh G., Hermanson G., Hobart P., Czerwinski D.K., Taidi B., Rajapaksa R., Caspar C.B., Van Beckhoven A., Levy R.* Immunogenicity of a plasmid DNA vaccine encoding chimeric idiotype in patients with B-cell lymphoma. Cancer Res 2002; 62: 5845—5852.

67. *Barrios Y., Cabrera R., Yáñez R., Briz M., Plaza A., Forés R., Fernández M.N., Díaz-Espada F.* Anti-idiotypic vaccination in the treatment of low-grade B-cell lymphoma. Haematologica 2002; 87: 400—407.

68. *Neelapu S.S., Baskar S., Gause B.L., Kobrin C.B., Watson T.M., Frye A.R., Pennington R., Harvey L., Jaffe E.S., Robb R.J., Popescu M.C., Kwak L.W.* Human autologous tumor-specific T-cell responses induced by liposomal delivery of a lymphoma antigen. Clin Cancer Res 2004; 10: 8309—8317.

69. *Inogès S., Rodrìguez-Calvillo M., Zabalegui N., Lòpez-Dìaz de Cerio A., Villanueva H., Soria E., Suárez L., Rodríguez-Caballero A., Pastor F., García-Muñóz R., Panizo C., Pèrez-Calvo J., Melero I., Rocha E., Orfao A., Bendandi M.* Clinical benefit associated with idiotypic vaccination in patients with follicular lymphoma. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1292—1301.

70. *Bertinetti C., Zirlik K., Heining-Mikesch K., Ihorst G., Dierbach H., Waller C.F., Veelken H.* Phase I trial of a novel intradermal idiotype vaccine in patients with advanced B-cell lymphoma: specific immune responses despite profound immunosuppression. Cancer Res 2006; 66: 4496—4502.

71. *Redfern C.H., Guthrie T.H., Bessudo A., Densmore J.J., Holman P.R., Janakiraman N., Leonard J.P., Levy R.L., Just R.G., Smith M.R., Rosenfelt F.P., Wiernik P.H., Carter W.D., Gold D.P., Melink T.J., Gutheil J.C., Bender J.F.* Phase II trial of idiotype vaccination in previously treated patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma resulting in durable clinical responses. J Clin Oncol 2006; 24: 3107—3112.

72. *McCormick A.A., Reddy S., Reinl S.J., Cameron T.I., Czerwinkski D.K., Vojdani F., Hanley K.M., Garger S.J., White E.L., Novak J., Barrett J., Holtz R.B., Tusé D., Levy R.* Plant-produced idiotype vaccines for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: safety and immunogenicity in a phase I clinical study. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 10131—10136.

73. *Damaj G., Verkarre V., Delmer A., Solal-Celigny P., Yakoub-Agha I., Cellier C., Maurschhauser F., Bouabdallah R., Leblond V., Lefrère F., Bouscary D., Audouin J., Coiffier B., Varet B., Molina T., Brousse N., Hermine O.* Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. Ann Oncol 2003; 14: 623—629.

Роль филогеографического происхождения *Helicobacter pylori* в развитии рака желудка

Источник: *Thibaut de Sablet, Piazuelo M.B., Shaffer C.L., Schneider B.G., Asim M., Chaturvedi R., Bravo L.E., Sicinschi L.A., Delgado A.G., Mera R.M., Israel D.A., Romero-Gallo J., Peek R.M.Jr., Cover T.L., Correa P., Wilson K.T.* Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. Gut Online First, published on March 17, 2011

Состояние проблемы и цели исследования. Колонии *Helicobacter pylori* присутствуют в слизистой оболочке желудка у каждого второго жителя планеты и служат главной причиной возникновения и второй по значимости причиной смерти от рака желудка во всем мире. В то время как уровень заболеваемости раком желудка прямо коррелирует с распространенностью *H. pylori*, на земле есть регионы, где эта инфекция есть повсеместно, но уровень заболеваемости раком желудка там низкий. Так, в прибрежных районах Колумбии заболеваемость раком желудка в 25 раз ниже, чем в горной местности, несмотря на примерно одинаковую (около 90%) распространенность *H. pylori* среди населения обеих областей. Цель настоящего исследования состояла в определении филогеографического происхождения штаммов *H. pylori*, выделенных от жителей регионов с высоким и низким риском развития рака желудка, и выяснении, служит ли оно прогностическим фактором развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Методы. Для изучения филогеографического происхождения штаммов *H. pylori* мы использовали типирование мультилокусных последовательностей штаммов *H. pylori*, выделенных от жителей тихоокеанского побережья и горных областей Анд в штате Нариньо, Колумбия. Мы обследовали 64 человека, инфицированных штаммами *cagA+ vacA* s1m1. Оценивали гистологическую картину биоптатов, полученных от каждого обследуемого; для выявления повреждений ДНК использовали иммуногистохимическую методику.

Результаты. Установлено, что штаммы, полученные у жителей горных областей (регион с высоким риском развития рака желудка) имеют европейское филогеографическое происхождение, а штаммы, полученные у жителей (регионы с низким риском развития рака желудка) прибрежных районов — либо европейское (34%), либо африканское (66%) происхождение. Европейское происхождение служит достоверным прогностическим фактором развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка и повреждений ДНК эпителиальных клеток даже у лиц, проживающих в регионе с низким риском развития рака желудка. Африканское происхождение штаммов ассоциируется с меньшей выраженностью таких изменений.

Заключение. Филогеографическое происхождение штаммов *H. pylori* служит объяснением географического различия риска рака желудка, обусловленного этой инфекцией.

Значимость данного исследования

Что известно по данной проблеме?

— Инфекция *Helicobacter pylori* является основной причиной появления пептической язвы и рака желудка (РЖ).

— Высокая распространенность *H. pylori* в целом коррелирует с повышенным риском развития РЖ, однако на земле есть регионы, где заболеваемость РЖ относительно невысока, несмотря на высокую распространенность *H. pylori*.

— Штаммы *H. pylori* с факторами вирулентности *cagA*+ и *vacA* s1m1 чаще всего ассоциируются с риском развития РЖ.

— Риск развития РЖ у жителей горных районов Анд в Колумбии в 25 раз выше, чем среди населения прибрежных районов страны.

Каковы новые данные?

— Штаммы *H. pylori*, инфицирующие жителей горных районов Колумбии, имеют исключительно европейское происхождение.

— В прибрежных районах встречаются штаммы *H. pylori* как европейского, так и африканского филогеографического происхождения, причем последние преобладают.

— Европейское филогеографическое происхождение *H. pylori* достоверно ассоциируется с наиболее выраженными гистологическими изменениями и повышенной частотой повреждения ДНК в эпителиальных клетках желудка независимо от места проживания инфицированных людей: в горных районах с высоким риском развития РЖ или в прибрежных районах с низким риском развития РЖ.

Какое значение это может иметь для клинической практики в обозримом будущем?

— Мы установили, что филогеографическое происхождение штаммов *H. pylori* является достоверным прогностическим фактором развития РЖ.

— Таким образом, определение филогеографического происхождения инфицирующих штаммов *H. pylori* можно использовать для оценки степени риска развития РЖ и планирования соответствующих медицинских мероприятий, включая интенсификацию программ эрадикационной терапии и эндоскопического наблюдения.

Введение

Helicobacter pylori — бактерия, инфицирующая 50% населения земного шара, является причиной развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рака желудка (РЖ) [1, 2]; ее относят к канцерогенам 1-го порядка [3]. Поражения, предшествующие формированию РЖ, являются результатом последовательности событий от хронического активного неатрофического гастрита до мультифокального атрофического гастрита, кишечной метаплазии (КМ) и дисплазии [4, 5]. Исход инфекции определяется свойствами возбудителя в сочетании с характеристиками его хозяина и условий окружающей сре-

ды [6]. К примеру, выявлена связь между генотипами *cagA*+ и *vacA* s1m1 и риском возникновения РЖ, которая в наибольшей степени выражена в некоторых популяциях на фоне полиморфизмов отдельных генов хозяев *H. pylori* [7—9]. Важным признаком инфекции служит окислительное повреждение ДНК в эпителиальных клетках желудка, индуцирующее процесс канцерогенеза [10, 11]. В некоторых регионах земного шара заболеваемость РЖ коррелирует с распространенностью *H. pylori*, хотя эта взаимосвязь отмечается не всегда [12]. Описана так называемая африканская загадка, т.е. почти стопроцентное носительство *H. pylori* среди населения Африки на фоне низкой заболеваемости язвенной болезнью и РЖ [13]. В Латинской Америке выявлены значительные географические различия по заболеваемости РЖ, несмотря на одинаково высокую распространенность *H. pylori* в отдельных районах [14]. Такая ситуация отмечается в Колумбии, где население высокогорных районов штата Нариньо характеризуется очень высокой заболеваемостью РЖ (почти 150 случаев на 100 000 населения в год по сравнению с 6 на 100 000 на тихоокеанском побережье), хотя оба района расположены на расстоянии всего 200 км один от другого [15, 16]. Более того, распространенность прогрессирующих предраковых поражений в слизистой оболочке (СО) желудка у жителей колумбийских Анд выше, чем в прибрежных районах [17].

Жители горных районов с высоким риском развития РЖ и прибрежной области с низким риском развития рака резко различаются по этническим характеристикам. Первые — в основном «метисы», которые являются потомками американских индейцев с небольшой примесью европейской крови, тогда как население прибрежных районов состоит главным образом из «мулатов» смешанного европейско-африканского происхождения [18]. Хотя канцерогенез желудка связывают с видовой и штаммовой изменчивостью генетического материала *H. pylori* [7—9], распространенность штаммов *cagA*+ *vacA* s1m1 в области низкого риска (НР) развития РЖ в Колумбии лишь ненамного (13%) меньше, чем в области высокого риска (ВР) развития РЖ [17]. Этим различием штаммовых характеристик нельзя объяснить 25-кратное различие по заболеваемости раком. Поэтому мы предположили, что существуют другие бактериальные факторы, определяющие риск развития РЖ. Для того чтобы выяснить, имеются ли радикальные различия изолятов *H. pylori* из географических областей с низким и высоким риском развития РЖ, мы проанализировали наследственные гаплотипы соответствующих штаммов.

Материалы и методы

Пациенты. В течение 2006 г. в исследование последовательно отбирали мужчин в возрасте от 39 до 60 лет — пациентов двух муниципальных больниц, расположенных в двух различающихся степенью риска развития РЖ районах штата Нариньо, Колумбия. У всех этих пациентов имелись симптомы диспепсии и все они подвергались эндоскопическому исследованию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Отбор мужчин для исследования был обусловлен тем, что в Колумбии, как и во всем мире, частота развития РЖ у них в 2 раза выше, чем у женщин (http://globocan.iarc.fr); предшествующие исследования показали, что такое различие существует и в штате Нариньо [19]. В состав горного андского района (области ВР) входит город Тукеррес, а в прибрежной области НР находится город Тумако. Жители прибрежного района относятся к этнической группе мулатов, а жители горного района — к группе метисов [18, 20, 21]. Данные о характере питания представителей обеих групп опубликованы ранее [20] (учитывался также такой фактор, как курение в период проведения исследования). В число критериев исключения из исследования входили ранее перенесенная гастрэктомия, наличие выраженного хронического заболевания и использование любого из перечисленных лекарственных средств менее чем за 4 нед до эндоскопии: блокаторов H_2 гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонного насоса или антибиотиков. В обеих областях эндоскопию проводил один и тот же опытный гастроэнтеролог. Биоптаты СО из антрального отдела, угла и тела желудка, полученные при биопсии, заливали в парафин для последующего гистологического анализа. Два дополнительных биоптата — один из антрального отдела, а другой из тела желудка — сразу после взятия замораживали с глицерином и тиогликолятом, а потом использовали для культивирования *H. pylori*. Пробы транспортировали в сухом льду в Университет Вандербилта (Нэшвил, штат Теннесси, США) для проведения анализов.

H. pylori были выделены от 81 из 89 пациентов, включенных в исследование. Из них 42 (51,8%) человека проживали в г. Тукеррес, расположенном в Андах, где высок риск развития РЖ, а 39 (48,7%) — в г. Тумако на тихоокеанском побережье с низким риском этого заболевания [15, 16]. Патоморфологи, которые анализировали биоптаты, не знали о том, у жителя какого географического района получен материал; генотип и филогенетическое происхождение штаммов *H. pylori* также были скрыты от этих исследователей. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Выделение и культивирование штаммов *H. pylori*

Биоптаты, взятые из антрального отдела и тела желудка, гомогенизировали в стерильных условиях в 100 мкл фосфатного буфера (ФБР, pH 7,4), используя гомогенизатор Kimble-Kontes (Vineland, NJ, США). Гомогенаты наслаивали на триптиказный соевый агар (TSA), содержащий 5% овечью кровь, с добавлением ванкомицина (20 мг/л), бацитрацина (200 мг/л), налидиксовой кислоты (10 мг/л) и амфотерицина B (2 мг/л) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США). 1:10 разведения сеяли на пластинки TSA (BBL, LABSCO) в отсутствие антибиотиков. Агаровые пластинки инкубировали в микроаэробных условиях (6% O_2, 6% CO_2 и 88% N_2; Campy Pak Plus envelope, BBL) при температуре 37 °C в течение 4—8 дней до появления мелких прозрачных колоний серого цвета. Для подтверждения принадлежности бактерий к виду *H. pylori* использовали окрашивание по Граму, уреазный и оксидазный тесты. Колонии имели характерные для *H. pylori* форму и морфологическое строение. Для экстракции ДНК использовали мазки и одиночные колонии.

Экстракция и генотипирование ДНК *H. pylori*

ДНК экстрагировали из бактериальных бляшек реагентами Gentra Puregene в соответствии с указаниями изготовителя (Oiagen Valencia, CA, США). Количественное определение ДНК для каждого штамма проводили спектрофотометрическим методом. В качестве праймеров для амплификации 3'-области гена *cagA* использовали CAG1 и CAG2 [22], генерируя фрагменты длиной от 591 до

856 пар оснований. Для амплификации областей s гена *vacA* использовали праймеры VA1F и VF1R, что давало фрагменты длиной 259 пар оснований для вариантов типа s1 и фрагменты длиной 286 пар оснований для вариантов типа s2 [23]. Для определения области m гена *vacA* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали смесь 4 прямых праймеров (MF 1.1, MF 1.2, MF 1.3, MF 1.4) и один обратный праймер MR1. Таким образом достигалась амплификация фрагментов длиной 107 пар оснований для штаммов m1 и 182 пары оснований для штаммов m2 [24].

Гистологическое исследование

Общую оценку гистологических изменений у каждого пациента давали независимо два патоморфолога. На основании анализа всех биоптатов СО из антрального отдела, тела и угла желудка в соответствии с требованиями модифицированной Сиднейской классификации гастрита (оценивали степень воспаления, атрофии и КМ с использованием рекомендуемых визуально-аналоговых шкал) [25] и Падуанской международной классификации дисплазий [26]. Общие результаты анализа оценивали по 6-балльной порядковой шкале следующим образом: 1 балл — слабый до умеренного неатрофический гастрит, 2 — тяжелый неатрофический гастрит, 3 — мультифокальный атрофический гастрит без КМ, 4 — кишечная метаплазия, 5 — дисплазия и 6 — карцинома. При наличии только неатрофического гастрита оценку производили на основании характера воспаления (острое или хроническое).

В дополнение мы использовали детальную балльную систему гистопатологической оценки с целью количественной характеристики морфологических параметров для каждой категории общего диагноза, которая, как было показано, является чувствительной и надежной системой для длительного динамического наблюдения пациентов, получавших лечение по поводу инфекции *H. pylori* [27]. Согласно этой системе тяжесть атрофических изменений без метаплазии, степень и тип (соотношение полных и неполных типов) КМ, а также тяжесть диспластических изменений характеризуются определенными численными значениями. Мы использовали эту систему, поскольку степень тяжести атрофии СО желудка ассоциируется с увеличением риска развития рака [28]; при неполной КМ риск развития РЖ выше, чем при полной КМ [29, 30], а гистологическая степень дисплазии коррелирует с риском развития РЖ [26]. Оценку мультифокального атрофического гастрита (МАГ) по 3-балльной шкале модифицировали, добавляя следующие показатели: неопределенная атрофия (0,25), легкий (0,50), умеренно-тяжелый (0,75) и тяжелый (1,0) гастрит. Оценку КМ по 4-балльной шкале также модифицировали, проводя ее с учетом типа и степени поражения. Были выделены 4 разных типа: полный тип (0,1), смешанный доминирующий полный тип (0,2), смешанный доминирующий неполный тип (0,3) и неполный (толстокишечный) тип (0,4). Для идентификации типа КМ проводили окрашивание с использованием реактива Шиффа и альцианового синего, а также высоко-железного диамина и альцианового синего [27]. Для оценки степени КМ каждый биоптат характеризовали с учетом площади гистологического среза, содержавшего КМ, используя 3-балльную шкалу, следующим образом: <30%, от 30 до 60% и >60%. Среднюю степень КМ (рассчитанную от общего количества биоптатов на пациента) группировали по терцилям. Каждому терцилю присваивали следующие значения: 0,2, 0,4 или 0,6. Для получения полной оценки КМ значения ее типа и степени прибавляли к исходному баллу по 4-балльной системе. Оценку дисплазии по 5-балльной шкале модифицировали, добавляя следующие показатели: неопределенная дисплазия (0,25), дисплазия низкой (0,50) и высокой (0,75) степени. При статистическом анализе полученных данных использовали эти модифицированные показатели, а не стандартные общие гистопатологические оценки.

Для подтверждения данных, полученных при исследовании гистологических срезов, мы использовали в качестве альтернативного метода международную систему классификации гастритов Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) [31]. В ней применяются соответствующие балльные оценки модифицированной сиднейской системы для антрального отдела и тела желудка, а пациенты подразделяются по стадиям атрофического гастрита (от 0 до 4) на основании степени и тяжести заболевания (с метаплазией или без нее).

Окрашивание 8-гидрокси-2′-дезоксигуанозином

Срезы полученных при биопсии тканей с наиболее выраженными гистологическими изменениями от каждого пациента отбирали для окрашивания 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозином (8-OHdC). Залитую в парафин ткань депарафинировали, демаскировку антигена проводили, как описано в работе [18]. Срезы инкубировали с мышиными моноклональными антителами к 8-OHdC в разведении 1:4000 (Abcam, Cambridge, MA, США) в течение ночи при комнатной температуре. После отмывания продолжали инкубацию с биотинилированными вторичными антителами в разведении 1:1000 на протяжении 30 мин. Затем срезы промывали и инкубировали в присутствии пероксидазы хрена, конъюгированной со стрептавидином (Biocare Medical, Concord, CA, США), в течение 30 мин. В качестве хромогена использовали диаминобензидин (Sigma-Aldrich), окрашивание ткани производили гематоксилином [18]. Окрашивание 8-OHdC количественно оценивалось патоморфологом, не знавшим источника пробы, по количеству положительных эпителиальных ядер на 100 клеток в каждой из поверхностных, промежуточных и глубоких областей желез по 300-балльной шкале (от 0 до 300); полученные результаты выражали в процентах от общего числа положительных ядер.

Типирование мультилокусных последовательностей

Фрагменты 7 несцепленных генов «домашнего хозяйства» (*atpA, urel, ppa, mutY yphC*) длиной от 398 до 627 пар оснований из каждого колумбийского штамма *H. pylori* амплифицировали в ПЦР с использованием высокоточной Taq-полимеразы (Invitrogen, Carlsbad, CA, США) и секвенировали обе их нити [32—34]. Дополнительно из базы данных MLST (http://pubmlst.org/helicobacter) извлекали соответствующие последовательности 380 изолятов *H. pylori* широко распространенных по всему миру, которые ранее были отнесены к одной из 7 анцестральных гаплогрупп *H. pylori* [34]. Конкатенированные нуклеотидые последовательности выравнивались программой MUSCLE [35]. Филогенетический анализ проводили с помощью программы MEGA4 [36], используя двухпараметрическую модель Kimura для замены нуклеотидов и кластеризацию методом присоединения соседа; все участки, содержавшие разрывы, изымали из окончательного набора дан-

ных, включавшего 3401 позицию. Ветви филогенетического древа, соответствующие последовательностям, которые повторялись менее чем в 50% бутстреп-реплик, коллапсировали. Бутстреп-значения внутренних ветвей были достоверно высокими, что свидетельствовало о корректной топологии ветвей в пределах кладов. Филогенетические деревья вычерчивали в масштабе с длиной ветвей, соответствовавшей эволюционным расстояниям, которые использовали для построения древа.

Статистический анализ

Для анализа филогенетических распределений использовали точный критерий Фишера, а для анализа гистопатологических оценок и окрашивания 8-OHdG тестировали данные на нормальность. Ввиду их нормального распределения строили генерализованную многофакторную линейную модель с гауссовой цепью; ее использовали для анализа зависимых переменных в оценках гистопатологических изменений и повреждения ДНК на основании независимых переменных из базы данных MLST и географических областей риска, после поправки на возраст. При сопоставлении данных приводятся средние величины ±95% доверительный интервал (ДИ) с соответствующими значениями *p*. Для всех расчетов использовали компьютерную программу STATA 11 software («StataCorp LP»).

Результаты

Колумбийские штаммы *H. pylori* подразделяются на две филогенетические группы.

Для анализа филогеографического происхождения *H. pylori* использовали базу данных MLST, основанную на анализе последовательностей генов «домашнего хозяйства» и ранее использовавшуюся для оценки филогенетических взаимосвязей между штаммами *H. pylori* из различных районов земного шара [32—34]. Исследование включало в общей сложности 89 сопоставимых по возрасту взрослых мужчин, в том числе 44 из области НР и 45 из области ВР (дополнительная таблица S1). *H. pylori* были обнаружены при культивировании биоптатов желудка у 81 из 89 человек. По данным генотипического анализа, 64 из 81 изолята содержали штаммы *cagA*+ и *vacA* s1m1 — два фактора вирулентности, тесно ассоциированные с РЖ (35 из области ВР и 29 из области НР; см. рис. 1, Б и рис. 2, Б) [7—9]. Поэтому мы сконцентрировали внимание на этих 64 штаммах *cagA*+ *vacA* s1m1. Анализировали филогенетические взаимосвязи между 64 конкатенированными наборами последовательностей генов «домашнего хозяйства» (рис. 1, А). Мы идентифицировали 2 отличающиеся группы штаммов. Все 20 штаммов 1-й группы происходили из области НР, а во 2-й все изоляты (35 из 35) были получены из области ВР. Остальные 9 изолятов были из области НР ($p<0,0001$ для сегрегации групп; см. рис. 1, Б).

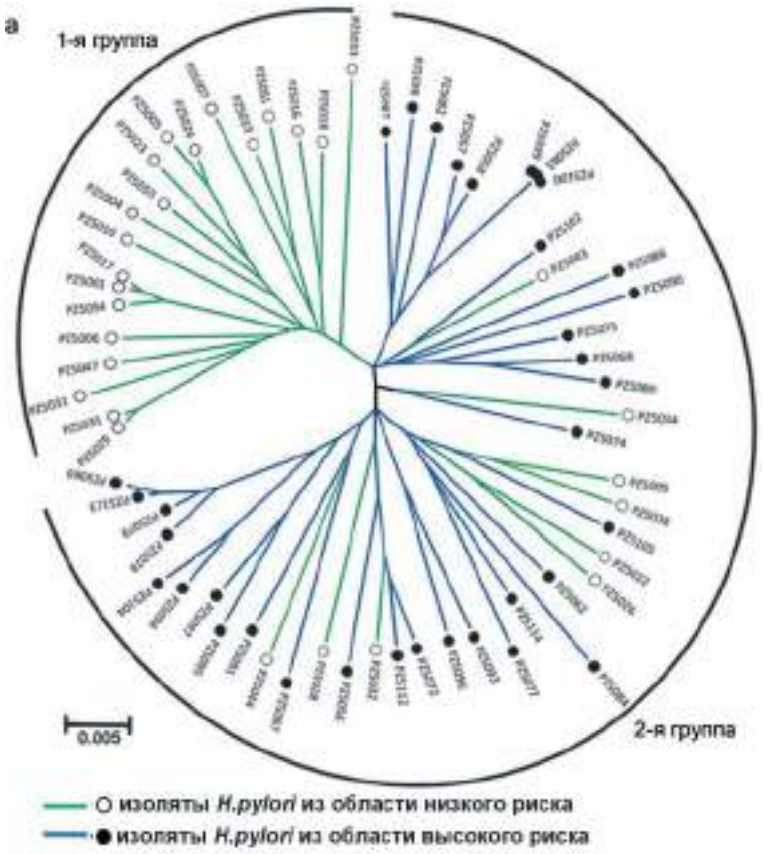
Все штаммы *H. pylori* из области высокого риска имеют европейское филогеографическое происхождение.

Затем мы предприняли второй MLST-анализ, сопоставляя последовательности 64 колумбийских штаммов и 380 референтных штаммов, которые были предварительно классифицированы на анцестральные (предковые) гаплогруппы [34]. Как следует из филогенетического древа, построенного методом присоединения соседа (рис. 2, а), штаммы *H. pylori*, идентифицированные в Колумбии, относятся исключительно к hpEurope или к hpAfrica1 и ни один к hpEAsia (hspAmerind или hspEAsia). Следует отметить, что 35 (100%) из 35 изолятов, полученных из области ВР, относятся к hpEurope. Только 10 (34,5%) из 29 штаммов из области НР относятся к hpEurope, а остальные 19 — к hpAfrica1 (3 hspSAfrica и 16 hspWAfrica). Таким образом, все колумбийские штаммы, относящиеся к hpAfrica1, были получены из области НР. Классификация изолятов в базе данных MLST полностью соответствовала их географическому происхождению в пределах Колумбии ($p<0,0001$; см. рис. 2, Б). Следует отметить также, что сегрегация колумбийских штаммов в контексте референтных штаммов отражала ситуацию, когда анализировались только колумбийские штаммы, поскольку 19 (95%) из 20 штаммов 1-й группы (см. рис. 1) были отнесены к hpAfrica1 (см. рис. 2) и 44 (100%) из 44 из 2-й группы (см. рис. 1) — к hpEurope (см. рис. 2).

Кроме того, мы провели MLST-анализ 17 остальных штаммов (не cagA+ vacA s1m1) (дополнительная табл. S2). Все штаммы *cagA* классифицировались как hpEurope. При включении в анализ дополнительных штаммов вместе с 64 штаммами *cagA*+ и *vacA* s1m1 было установлено, что все они ($n=41$; 100%), выделенные в области ВР, принадлежат к hpEurope, а большинство (56%) штаммов из области НР — к hpAfrica1. Таким образом, классификация всех штаммов вместе взятых в рамках MLST выявляет значительное различие между изолятами из областей ВР и НР ($p<0,0001$).

Штаммы *H. pylori* европейского филогеографического происхождения ассоциируются с более выраженными гистологическими изменениями.

Мы оценивали прогрессирование заболевания у пациентов, от которых были получены штаммы для культивирования, характеризуя биоптаты желудка с помощью апробированной системы. Эта система основана на модифицированных сиднейской и падуанской классификациях и позволяет оценивать тип и степень гистологических изменений [25—27]. Гистологические изменения анализировали с помощью линейной многофакторной модели. У пациентов из области ВР имелись более выраженные изменения (в среднем 3,9 при 95% ДИ от 3,6 до 4,2) чем у жителей области НР (в среднем 3,2 при 95% ДИ от 2,9 до 3,6) (рис. 3, А). Анализ полученных оценок на основании MLST-классификации штаммов *H. pylori* (рис. 3, б) позволил выявить еще более значительное различие между степенью прогрессирования предраковых гистологических изменений у пациентов, от которых получены изоляты hpEurope (в среднем 3,9 при 95% ДИ от 3,6 до 4,2) и hpAfrica1 (в среднем 2,9 при 95% ДИ от 2,5 до 3,3; $p=0,001$). Поскольку в европейскую группу входили изоляты как из области ВР (горной), так и из области НР (прибрежной), полученные результаты позволяют ставить вопрос об относительной важности филогенетических характеристик по сравнению с географическим распространением как предикторов клинического исхода инфекции *H. pylori*. Поэтому мы сравнили 3 группы: hpEurope из области НР, hpAfrica1 из этой же области и hpEurope из области ВР (рис. 4, А). В области НР у лиц, инфицированных штаммами hpAfrica1, гистологические изменения были менее выраженные (в среднем 2,9 при 95% ДИ от 2,5 до 3,3), чем у инфицированных штаммами hpEurope (в среднем 3,9; 95% ДИ от 3,3 до 4,4; $p=0,032$; рис. 4, Б). Гистопатологические изменения были одинаковыми (см. рис. 4, А) у носителей штаммов hpEurope из областей с низким риском



б

	Область низкого риска	Область высокого риска
1-я группа	20	0
2-я группа	9	35
Точный критерий Фишера	$p<0,0001$	

Рис. 1. **MLST-анализ 64 штаммов *cagA+ vacA* s1m1 *Helicobacter pylori* из Колумбии.**

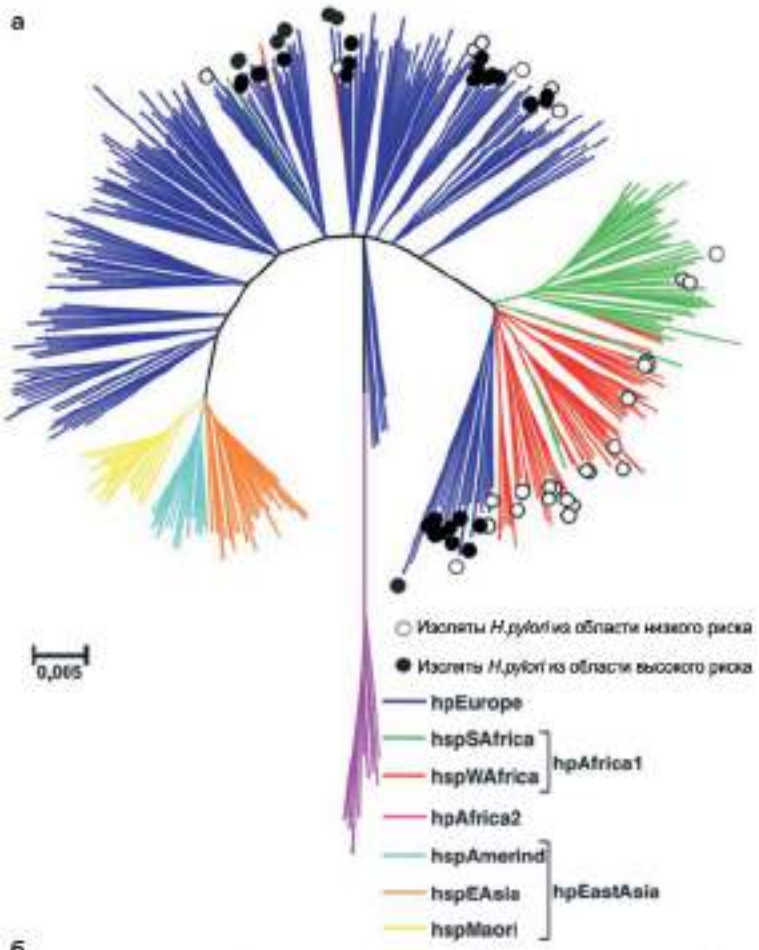
а — филогенетическое древо, построенное методом присоединения соседа; ветви представлены в масштабе, чтобы показать эволюционное расстояние. о с зелеными линиями — изоляты из области низкого риска развития рака желудка; • с синими линиями — изоляты из области высокого риска развития рака желудка. Скобки обозначают подразделение штаммов на 2 группы; б — распределение штаммов, происходящих из той или иной области риска, по филогенетическим группам, приведенным в а.

развития рака желудка (в среднем 3,7 при 95% ДИ от 3,4 до 4,1) и областей с высоким риском развития рака желудка (в среднем 3,9 при 95% ДИ от 3,3 до 4,4; см. рис. 4, Б).

Мы анализировали также биоптаты СО желудка, используя классификацию хронического гастрита OLGA-system [31] для оценки атрофии и КМ. Как и при анализе с помощью нашей системы гистопатологических оценок, у лиц из области с высоким риском развития рака желудка выявлена в среднем более высокая стадия по системе OLGA, чем у жителей области с низким риском развития рака желудка (см. рис. 1, Б), а у инфицированных штаммами hpEurope — более высокая, чем у инфицированных штаммами hpAfrica1 (см. рис. 1, Б). В пределах области с низким риском развития рака желудка у лиц, инфицированных штаммами hpEurope, имелась более высокая стадия, чем у инфицированных штаммами hpAfrica1, причем первая группа достоверно не отличалась по этому показателю от группы, инфицированной штаммами hpEurope в области с высоким риском развития рака желудка (см. рис. S1C).

Штаммы H. pylori европейского филогеографическго происхождения ассоциируются с более выраженными поражениями ДНК в эпителиальных клетках желудка

Установлено, что индукция повреждений ДНК является важным шагом в развитие канцерогенеза при инфекции *H. pylori*. Последняя ассоциируется с воспалением, приводящему к окислительному повреждению ДНК [10, 11] в дополнение к непосредственному оксидативному стрессу на эпителиальные клетки желудка самого микроорганизма [37]. В связи с этим мы оценивали поражение ДНК иммуногистохимическими методами, используя антитела к маркеру окислительного поражения ДНК 8OHdG с последующим подсчетом положительно окрашенных



б

	Область низкого риска	Область высокого риска
hpAfrica1	19	0
hpEurope	10	35
Точный критерий Фишера	p<0,0001	

Рис. 2. **MLST-анализ 64 изолятов *cagA+ vacA* s1m1 *Helicobacter pylori* из областей НР и ВР в Колумбии и 380 референтных штаммов, ранее отнесенных к разным наследственным гаплогруппам [34].**

а — филогенетическое древо, построенное методом присоединения соседа с использованием бутсрепинга 10 000 испытаний. Ветви представлены в масштабе, чтобы показать эволюционное расстояние. ○ — изоляты из области НР; ● — изоляты из области ВР. Цвет ветвей соответствует подразделению штаммов на различные анцестральные гаплогруппы [34]; б — распределение штаммов, происходящих из той или иной области риска, по филогенетическим группам, приведенным на рис. 2а.

ядер в эпителиальных клетках. С помощью многофакторной линейной модели мы показали, что биоптаты, взятые у пациентов из области с высоким риском развития рака желудка, содержали больше 8OHdG-положительных клеток (в среднем 45,6% при 95% ДИ от 38,5 до 52,8%), чем у пациентов из области с низким развитием рака желудка (в среднем 31,2% при 95% ДИ от 23,5 до 38,4%; p=0,09; рис. 5, а). Различие было еще больше при сравнении всех пациентов, инфицированных штаммами hpEurope (в среднем 46% при 95% ДИ от 40,1 до 51,9%), со всеми пациентами, инфицированными штаммами hpAfrica1 (в среднем 22,7% при 95% ДИ от 13,4 до 31,9%; рис. 5, б). У жителей области с низким развитием рака желудка, инфицированных штаммами hpAfrica1, количество 8OHdG-положительных клеток было меньше (в среднем 22,7% при 95% ДИ от 13,3 до 32,1%), чем у инфицированных штаммами hpEurope (в среднем 45,2% при 95% ДИ от 33 до 57,4%; p=0,007; рис. 6). В биоптатах, взятых у носителей штаммов hpEurope из области с высоким риском развития рака желудка, количество 8OHdG-положительных клеток было недостоверно больше (в среднем 46,2% при 95% ДИ от 39,5 до 53%), чем у носителей тех же штаммов из области с низким развитием рака желудка (в среднем 45,2% при 95% ДИ от 33 до 57,4%; см. рис. 6).

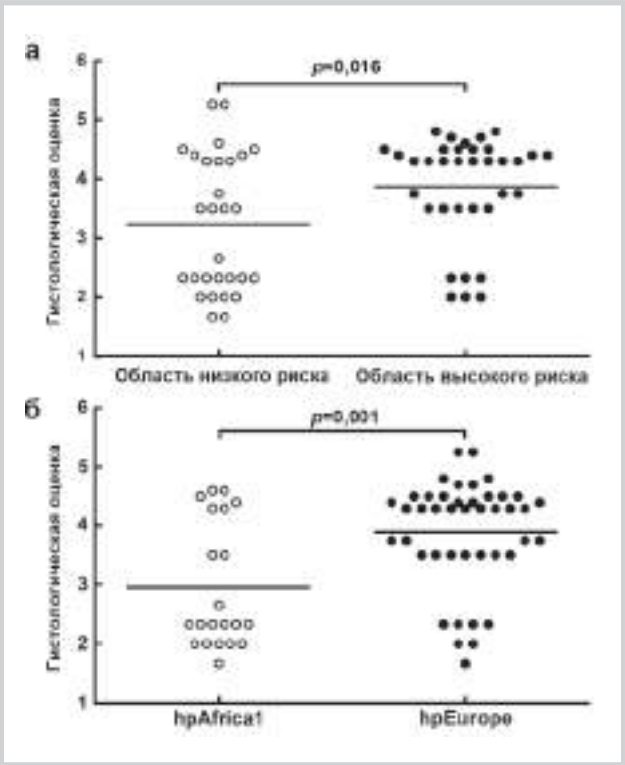


Рис. 3. **Гистопатологический анализ биоптатов, взятых у инфицированных колумбийскими штаммами *Helicobacter pylori* пациентов. Гистологическая оценка по 6-балльной шкале (как описано в разделе «Методы»; каждый значок соответствует баллу для конкретного пациента).**

а — гистопатологические оценки по областям риска; б — оценки, сгруппированные по филогенетическим категориям штаммов. Горизонтальные линии соответствуют средним значениям; значения p получены посредством анализа с использованием линейной многофакторной модели.

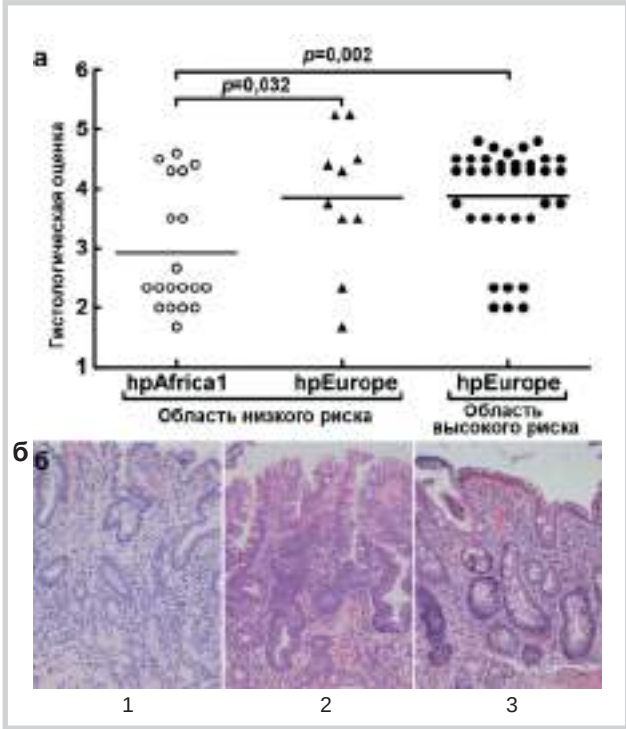


Рис. 4. **Гистопатологический анализ биоптатов, взятых у инфицированных колумбийскими штаммами *Helicobacter pylori* пациентов. Гистологическая оценка по 6-балльной шкале (как описано в разделе «Методы»; каждый значок соответствует баллу для конкретного пациента).**

а — оценки, сгруппированные по филогенетическим категориям штаммов в пределах данной области риска. Горизонтальные линии соответствуют средним значениям; парное сравнение проводилось с использованием критерия Даннета и поправки Шидака; б — репрезентативные микрофотографии 8-OHdG-окрашивания ткани желудка: 1 — биоптат пациента из области НР, инфицированного штаммом hpAfrica1, с неатрофическим гастритом; 2 — биоптат пациента из области НР, инфицированного штаммом hpEurope, с КМ и неявными диспластическими изменениями; 3 — биоптат пациента из области ВР, инфицированного штаммом hpEurope, с КМ. Ув. 200.

Обсуждение

То, что все обследованные жители высокогорных районов Анд в Колумбии были инфицированы штаммами hpEurope, а жители тихоокеанского побережья являлись носителями штаммов *H. pylori* как европейского, так и африканского происхождения (с преобладанием последних), позволяет предполагать, что метисы из горной области ВР утратили анцестральные (предковые) американо-индейские штаммы, тогда как мулаты, населяющие прибрежную область НР [18, 20, 21], остаются носителями штаммов *H. pylori*, унаследованных от своих африканских предков, которые были завезены в Новый Свет во времена работорговли. Предполагается, что американские индейцы были исходно инфицированы штаммами hspAmerind, относящимися к группе hpEAsia [34], тогда как метисы из горных районов Анд инфицированы (по данным нашего исследования) исключительно штаммами hpEurope. Это предполагает более выраженную конкурентоспособность последних по сравнению с местными штаммами hspAmerind. В исследовании, включавшем 22 метисов из Колумбии и Венесуэлы, были выявлены носители только hpEurope и hpAfrica1 [38], однако авторы не оценивали взаимосвязь между классификацией штаммов в MLST и показателями риска возникновения рака. По мнению ряда исследователей, люди могут быть инфицированы *H. pylori* более одного штамма [39, 40]. Однако проведенное нами тестирование генетической изменчивости бактерий с использованием ПЦР и праймеров повторяющихся энтеробактериальных межгенных консенсусных последовательностей показало, что во всех случаях произвольно выбранных для анализа (n=28) колонии, выделенные из антрального отдела и тела желудка каждого пациента, имели одинаковые профили (фингерпринты) ДНК. Более того, во всех 12 случаях, включенных в дальнейшее исследование, 4 колонии (2 из антрального отдела и 2 из тела желудка) оказались идентичными.

Мы показали, что (как и следовало ожидать) частота гистологических поражений и повреждений ДНК у жителей горной области с высоким риском развития рака желудка была выше, чем среди населения прибрежной области с низким развитием рака желудка. Представленные в настоящем сообщении данные позволяют объяснять это различие филогеографическим происхождением штаммов, инфицирующих указанных лиц. Исходя из этой концепции мы изучили поведение 10 штаммов из обеих областей риска при их совместном культивировании с эпителиальными клетками желудка и выявили значительное увеличение окислительного повреждения ДНК (измерявшегося методом проточной цитометрии с использованием 8-оксогуанозина [37]) в присутствии штаммов из горной области по сравнению со штаммами из прибрежной

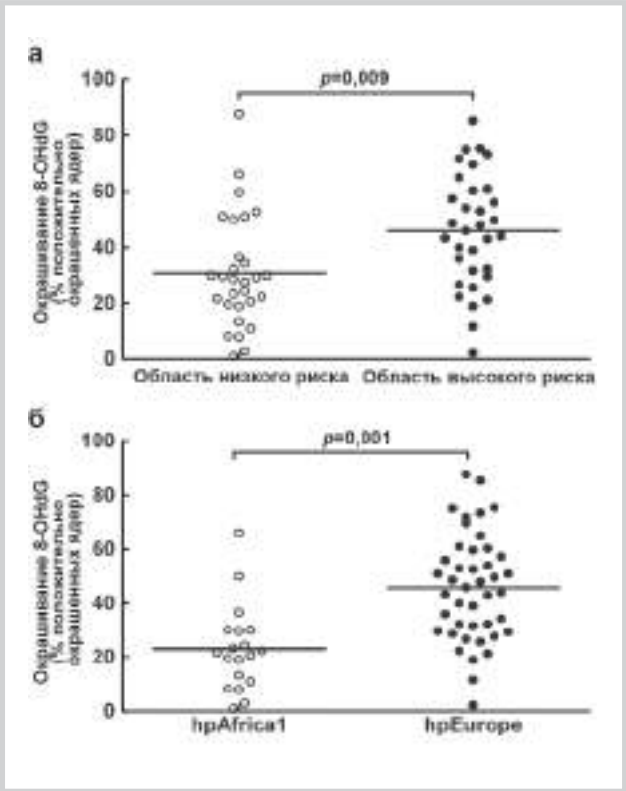


Рис. 5. **Определение окислительного повреждения ДНК в биоптатах желудка посредством подсчета числа 8-OHdG-положительных ядер в эпителиальных клетках (в процентах).**

а — уровни окрашивания 8-OHdG по областям риска; б — случаи, сгруппированные по филогенетическим категориям штаммов. Горизонтальные линии соответствуют средним значениям; статистическая обработка данных производилась, как для рис. 3.

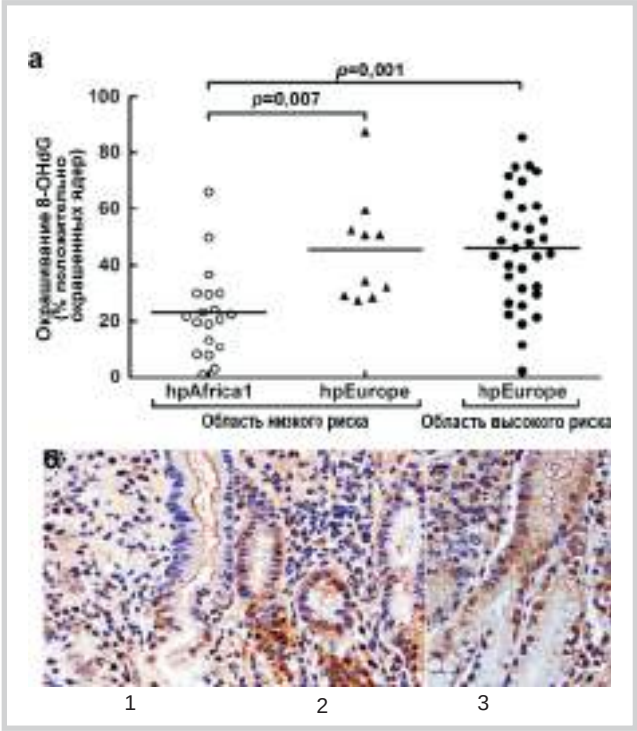


Рис. 6. **Определение окислительного повреждения ДНК в биоптатах желудка посредством подсчета числа 8-OHdG-положительных ядер в эпителиальных клетках.**

а — случаи, сгруппированные по филогенетическим категориям штаммов в пределах данной области риска. Горизонтальные линии соответствуют средним значениям; статистическая обработка данных производилась также, как для рис. 4; б — репрезентативные микрофотографии 8-OHdG-окрашивания желудочной ткани: 1 — биоптат пациента из области низкого риска, инфицированного штаммом hpAfrica1; 2 — биоптат пациента из области низкого риска, инфицированного штаммом hpEurope, с КМ и неявными диспластическими изменениями; 3 — биоптат пациента из области высокого риска, инфицированного штаммом hpEurope. Ядра с повреждениями ДНК окрашены в коричневый цвет. Ув. 400. 8-OHdG — 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин.

области. Сходным образом была продемонстрирована повышенная частота повреждения ДНК в клетках, инфицированных штаммами hpEurope, по сравнению с инфицированными штаммами hpAfrica1 (данные не приводятся). Эти наблюдения подтверждают нашу гипотезу, согласно которой штаммы *H. pylori* из двух областей с разным риском возникновения РЖ существенно различаются по патогенности вследствие их разного филогеографического происхождения.

Полученные нами результаты противоречат ранее принятому мнению, согласно которому различия в частоте развития РЖ в отдельных регионах Латинской Америки обусловлены не только этническими различиями, но также условиями проживания и характером питания населения: высокогорье и обогащенный крахмалом рацион в областях с высоким риском развития рака желудка, в отличие от равнинной местности и преобладанием морепродуктов в областях с низким риском развития рака желудка [18]. Недавно мы показали, что в настоящее время население этих двух регионов существенно не различается по характеру домашнего хозяйства, плотности, потреблению витаминных добавок и поваренной соли, а также привычке к курению [20]. Следовательно, эти показатели не могли повлиять на результаты обсуждаемого исследования. Кроме того, в ходе анализа курения [20] мы не выявили различий по характеру гистопатологических изменений и окрашиванию 8OHdG у курящих и некурящих пациентов. Мы показали, что в прибрежной области (с низким развитием рака желудка), где население инфицировано штаммами либо hpEurope, либо hpAfrica1, дивергенция генетических свойств *H. pylori*, находящая отражение в их филогеографическом происхождении, служит чрезвычайно важным фактором, которым объясняется разный характер наблюдаемых предраковых гистологических изменений и окислительного повреждения ДНК. Жители области с низким развитием рака желудка сходны в этнографическом отношении, но при инфицировании штаммами hpEurope их ткани желудка характеризуются значительно большей частотой атрофии, КМ и дисплазии, чем при инфицировании hpAfrica1, что подчеркивает большое значение филогеографического происхождения штаммов. Генетические особенности хозяина также могут играть важную роль. В связи с этим мы планируем изучить в будущих исследованиях митохондриальную ДНК колумбийцев, проживающих в областях высокого и НР развития РЖ.

Имеются сообщения о тесной связи между распространенностью генотипов *cag PAI* и *vacA* s1m1 и повышенной вероятностью возникновения РЖ среди населения Латинской Америки [41]. Это подтверждается и полученными нами данными, согласно которым у лиц, инфицированных штаммом *cagA*– (см. рис. 1, б и рис. 2, б), имеются лишь незначительные гистопатологические изменения при неатрофическом гастрите (данные не приводят-

ся). Следует отметить, что все штаммы *cagA*–, выделенные в настоящем исследовании, относятся к hpEurope (см. рис. 2, Б). При сравнении гистологических данных мы уделяли основное внимание лицам, инфицированным штаммами *cagA*+ *vacA* s1m1, поскольку включение в анализ также штаммов *cagA*– привело бы к искажению конечных результатов. Важно, что все носители штаммов *cagA*+ и *vacA* s1m1 значительно различались по степени прогрессирования гистологических признаков заболевания и повреждения эпителиальной ДНК, которая коррелировала с типом штаммов *H. pylori* по классификации MLST. Это подтверждает, что и другие характеристики штаммов (помимо принадлежности к *cagA* или *vacA*) тесно связаны с риском заболевания. Полученные нами данные о филогенетических особенностях штаммов *H. pylori* открывают новые возможности для стратификации рисков и создают основу для поиска специфических генетических особенностей, которыми отличают штаммы *H. pylori* европейского и африканского происхождения, с целью более глубокого понимания механизмов канцерогенеза желудка. Мы рассчитываем, что технологии следующего поколения для секвенирования полного генома *H. pylori* будут способствовать идентификации детерминант риска развитии рака в будущих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Marshall B.J., Warren J.R.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311e15.
2. *Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al.* Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345: 784e9.
3. IARC. Infection with Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 177e240.
4. *Correa P.* A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48: 3554e60.
5. *Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al.* Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990; 50: 4737e40.
6. *Peek R.M.Jr., Fiske C., Wilson K.T.* Role of innate immunity in Helicobacter pyloriinduced gastric malignancy. Physiol Rev 2010; 90: 831e58.
7. *Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al.* Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology 2008; 135: 91e9.
8. *Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H. et al.* Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res 1995; 55: 2111e15.
9. *Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P. et al.* Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1680e7.
10. *Baik S.-C., Youn H.-S., Chung M.-H. et al.* Increased oxidative DNA damage in Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa. Cancer Res 1996; 56: 1279e82.
11. *Farinati F., Cardin R., Degan P. et al.* Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. Gut 1998; 42: 351e6.
12. *Correa P., Fox J., Fontham E. et al.* Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer 1990; 66: 2569e74.
13. *Holcombe C.* Helicobacter pylori: the African enigma. Gut 1992; 33: 429e31.
14. *Torres J., Lopez L., Lazcano E. et al.* Trends in Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Mexico. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1874e7.
15. *Correa P., Cuello C., Duque E. et al.* Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. J Natl Cancer Inst 1976; 57: 1027e35.
16. *Cuello C., Correa P., Haenszel W. et al.* Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. J Natl Cancer Inst 1976; 57: 1015e20.
17. *Bravo L.E., van Doom L.J., Realpe J.L. et al.* Virulence-associated genotypes of Helicobacter pylori: do they explain the African enigma? Am J Gastroenterol 2002; 97: 2839e42.
18. *Piazuelo M.B., Camargo M.C., Mera R.M. et al.* Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis. Hum Pathol 2008; 39: 1360e9.
19. *Correa P., Cuello C., Duque E.* Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970; 44: 297e306.
20. *Camargo M.C., Burk R.F., Bravo L.E. et al.* Plasma selenium measurements in subjects from areas with contrasting gastric cancer risks in Colombia. Arch Med Res 2008; 39: 443e51.
21. *Whary M.T., Sundina N., Bravo L.E. et al.* Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to Helicobacter pylori: possible implications for gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1464e9.
22. *Yamaoka Y., Kodama T., Kashima K. et al.* Variants of the 39 region of the cagA gene in Helicobacter pylori isolates from patients with different H. pylori-associated diseases. J Clin Microbiol 1998; 36: 2258e63.
23. *Atherton J.C., Cao P., Peek R.M.Jr. et al.* Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. J Biol Chem 1995; 270: 17771e7.
24. *van Doorn L.J., Figueiredo C., Sanna R. et al.* Expanding allelic diversity of Helicobacter pylori vacA. J Clin Microbiol 1998; 36: 2597e603.
25. *Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161e81.
26. *Rugge M., Correa P., Dixon M.F. et al.* Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000; 24: 167e76.
27. *Mera R., Fontham E.T., Bravo L.E. et al.* Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. Gut 2005; 54: 1536e40.
28. *Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N. et al.* Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004; 109: 138e43.
29. *Filipe M.I., Munoz N., Matko I. et al.* Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57: 324e9.
30. *Gonzalez C.A., Pardo M.L., Liso J.M. et al.* Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. Int J Cancer 2010; 127: 2654e60.
31. *Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008; 40: 650e8.
32. *Devi S.M., Ahmed I., Francalacci P. et al.* Ancestral European roots of Helicobacter pylori in India. BMC Genomics 2007; 8: 184.
33. *Devi S.M., Ahmed I., Khan A.A. et al.* Genomes of Helicobacter pylori from native Peruvians suggest admixture of ancestral and modern lineages and reveal a western type cag-pathogenicity island. BMC Genomics 2006; 7: 191.
34. *Falush D., Wirth T., Linz B. et al.* Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations. Science 2003; 299: 1582e5.
35. *Edgar R.C.* MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. Nucleic Acids Res 2004; 32: 1792e7.
36. *Tamura K., Dudley J., Nei M. et al.* MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) Software Version 4.0. Mol Biol Evol 2007; 24: 1596e9.
37. *Xu H., Chaturvedi R., Cheng Y. et al.* Spermine oxidation induced by Helicobacter pylori results in apoptosis and DNA damage: implications for gastric carcinogenesis. Cancer Res 2004; 64: 8521e5.
38. *Dominguez-Bello M.G., Perez M.E., Bortolini M.C. et al.* Amerindian Helicobacter pylori strains go extinct, as European strains expand their host range. PLoS One 2008; 3: e3307.
39. *Jorgensen M., Daskalopoulos G., Warburton V. et al.* Multiple strain colonization and metronidazole resistance in Helicobacter pylori-infected patients: identification from sequential and multiple biopsy specimens. J Infect Dis 1996; 174: 631e5.
40. *van der Ende A., Rauws E.A., Feller M. et al.* Heterogeneous Helicobacter pylori isolates from members of a family with a history of peptic ulcer disease. Gastroenterology 1996; 111: 638e47.
41. *Sugimoto M., Yamaoka Y.* The association of vacA genotype and Helicobacter pylori-related disease in Latin American and African populations. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 835e42.

Некоторые механизмы развития бактериальных осложнений у больных циррозом печени

Асп. Н.Н. МЕРЗЛИКИНА[1], д.м.н., проф. Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО[1], к.м.н., доц. И.Г. ФЕДОРОВ[1,2], к.м.н., асс. Р.С. ОСКАНОВА[1], д.м.н., проф., акад. РАМН Г.И. СТОРОЖАКОВ[1]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; [2]Городская клиническая больница №12, Москва

Certain mechanisms underlying the development of bacterial complications in the patients presenting with liver cirrhosis

N.N. MERZLIKINA[1], L.YU. IL'CHENKO[1], I.G. FEDOROV[1,2], R.S OSKANOVA[1], G.I STOROZHAKOV[1]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; [2]City Clinical Hospital No 12, Moscow

В статье рассмотрены основные нарушения иннатного (врожденного) и адаптивного иммунитета при инфекционных осложнениях цирроза печени у пациентов с хронической персистенцией вирусов гепатитов либо алкогольной интоксикацией. Развитие сепсиса как наиболее тяжелого осложнения у больных этой категории следует рассматривать как заключительную стадию течения инфекционного процесса — от бактериальной и эндотоксиновой транслокации, системной воспалительной реакции к декомпенсации цирроза, формированию полиорганной недостаточности (ПОН) и нередко к летальному исходу.

Ключевые слова: цирроз печени, инфекционные осложнения

Considered in this paper are the commonest disturbances of innate (congenital) and adaptive immunity in the patients with chronic persistence of hepatitis viruses or alcoholic intoxication suffering infectious complications of liver cirrhosis. It is concluded that the development of sepsis as the most serious complication in such patients should be regarded as the final stage of the infectious process starting from bacterial and endotoxin translocation, proceeding through the systemic inflammatory reaction to decompensation of cirrhosis, and ending in the development of polyorgan insufficiency (POI), not infrequently with the fatal outcome.

Key words: liver cirrhosis, infectious complications

Инфекционные осложнения (ИО) различных заболеваний, включая циррозы печени (ЦП) — серьезная медико-социальная проблема. ИО наблюдаются у 32—34% больных ЦП и служат непосредственной причиной смерти у $^1/_4$ из них [1].

Частыми причинами развития ЦП (от 20 до 95% случаев в различных странах) является хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ), при этом одновременное наличие ХАИ и ЦП относится к факторам риска развития стрептококковой и стафилококковой инфекций.

Кроме того, хроническая персистенция вирусов гепатитов В (HBV) или С (HCV) в 10—40% случаях приводит к возникновению ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы. Вследствие прямого иммуносупрессивного действия на лимфоциты и макрофаги, а также опосредованно, через индукцию Т-супрессоров гепатотропные вирусы способствуют развитию дисбаланса в процессах иммунорегуляции, снижению уровня циркулирующих Т-лимфоцитов, что создает благоприятные условия для возникновения бактериальных инфекций [2].

ЦП — заболевание, которое часто становится причиной развития вторичного иммунодефицита, обусловленного нарушениями отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Пациентов с ЦП относят к иммунокомпрометированным лицам, что приводит к развитию «особой» группы заболеваний, а именно внутрибольничных инфекций (до 65%) [3].

При ЦП диагностируются спонтанный бактериальный перитонит (8—32%), пневмония (4—21%), инфекция мочевыводящих путей (5—20%), спонтанная бактериальная эмпиема плевры (13%), бактериемия (7—20%), бактериальный эндокардит (0,34—1,33%) и др. [4].

Наиболее часто инфекции при ЦП обусловлены грамотрицательными бактериями: в 80% случаев при спонтанном бактериальном перитоните (СБП), в 68% — при инфекции мочевыделительной системы. Грамположительная флора у 50% пациентов с ЦП встречается при бактериемии, развившейся вследствие выполнения инвазивных манипуляций, а в 50% случаев также может явиться причиной развития внутрибольничных инфекций. Вместе с тем ИО почти у 60% больных ЦП вызываются сообществом микроорганизмов.

Наличие ИО значительно осложняет течение и прогноз при ЦП. В этой группе летальность (25—50%) значительно выше, чем у пациентов с ЦП в отсутствие инфекций (5—20%), и значительно выше, чем у пациентов с бактериальными инфекциями, но без ЦП [5].

E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Иммунная система у пациентов с циррозом печени

Иммунитет — способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации, включая микроорганизмы, чужеродные клетки, ткани или генетически изменившиеся клетки.

Согласно современным представлениям, иммунная система состоит из двух взаимосвязанных составляющих: врожденного (иннатного) и специфического (адаптивного) иммунитета [6].

К компонентам врожденного иммунитета относятся клетки-эффекторы — моноциты/макрофаги, дендритные клетки (ДК), гранулоциты, естественные киллеры (NK), NKT (подкласс Т-клеток, характеризующийся свойствами Т-клеток и NK-клеток), а также эозинофилы, тучные клетки, B_1-лимфоциты и гуморальные факторы (комплемент, естественные антитела, катионные противомикробные пептиды, провоспалительные цитокины, белки острой фазы воспаления и др.).

К основным функциям врожденного иммунитета относят: распознавание патогенов, прямое противомикробное действие, поддержание микробиоценоза, развитие воспаления, индукция приобретенного иммунитета. Активация врожденного иммунитета сопровождается опсонизацией микроорганизмов, активацией системы комплемента и коагглютинации, фагоцитозом, секрецией провоспалительных цитокинов, усилением апоптоза, хемотаксисом в очаг поражения из крови нейтрофилов, а затем моноцитов и развитием локальных сосудистых реакций в очаге поражения и выработкой сигналов, обусловливающих формирование специфического иммунного ответа [7].

Toll-подобные рецепторы (TLR) характеризуются как ключевые рецепторы врожденного иммунитета и играют центральную роль в инициировании системы врожденного иммунитета [8].

Здоровая печень по сравнению с другими органами содержит низкий уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) TLR. Предполагают, что это обусловлено высокой устойчивостью печени к TLR лигандов с кишечной микрофлорой, воздействию которых она постоянно подвергается [9].

TLR распознают высококонсервативные структуры патогенных микроорганизмов — паттерны, ассоциированные с микроорганизмами (pathogen-associated microbial patterns — PAMP). Паттернами обычно являются различные компоненты бактериальной стенки, липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны, флагеллин, ДНК микроорганизмов, вирусная двухцепочечная РНК и др. [10]. Дополнительно к своей роли в системе врожденного иммунитета TLR принимают активное участие в регуляции воспаления, даже в стерильных условиях, таких как травма, заживление ран. Печень является мишенью для PAMP при различных инфекциях, способствующих активации системы TLR и врожденного иммунитета [11].

У млекопитающих выявлено 11 типов TLR. Миелоидные ДК экспрессируют на клеточных мембранах TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, а в эндоплазме — TLR3 и TLR8. Плазмоцитоидные ДК обладают TLR7 и TLR9, расположенными в цитоплазме [12]. Существование большого количества TLR позволяет иммунной системе различать PAMP, которые характерны для разных микроорганизмов, и разрабатывать конкретные механизмы защиты [13].

TLR2 реагируют на широкий спектр грамположительных бактериальных компонентов клеточной стенки, а также ЛПС грамотрицательных и грамположительных бактерий. TLR4 активируются при наличии ЛПС грамотрицательных бактерий. Взаимодействие TLR2 и TLR4 с их лигандами инициирует активацию сигнальных путей, в результате происходит экспрессия генов провоспалительных цитокинов, что приводит к стимуляции звеньев адаптивного иммунитета. TLR3 и TLR7 активируются при вирусных инфекциях, реагируя на ДНК или РНК вируса. TLR9 реагирует как на бактерии, так и на вирусы [13].

Кишечная микрофлора служит основным бактериальным источником PAMP в организме, морфологическая структура кишки гарантирует защиту от чрезмерной активации бактерий. К таким свойствам кишки относят толстый слой муцинов, секрецию иммуноглобулинов класса А (IgA) и противомикробных факторов, плотное смыкание клеток слизистой оболочки, тесную связь с лимфатической системой кишки [14].

При ЦП и портальной энтеропатии увеличивается проницаемость кишечной стенки, что приводит к проникновению ЛПС грамотрицательных бактерий в воротную вену. Увеличение содержания ЛПС в системе воротной вены стимулирует клетки Купфера через TLR. Активированный TLR4 стимулирует выработку провоспалительных медиаторов: фактор некроза опухолей (TNF-α), интерлейкинов (IL), активные формы кислорода, что способствует повреждению гепатоцитов. Показано, что активация TLR4 на клетках Купфера способствует прогрессированию алкогольного гепатита, а активация TLR4 на звездчатых клетках потенцирует развитие фиброза у пациентов с хроническим заболеванием печени (ХЗП) [15].

Взаимодействие TLR с их лигандами инициирует активацию сигнальных путей, в результате происходит экспрессия генов провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, IL8 и др.), тем самым способствуя развитию адаптивного иммунитета. Дефекты в системе TLR, такие как нарушение распознавания лигандов, трансдукция сигнала, полиморфизм генов TLR, могут приводить к развитию тяжелых инфекционных заболеваний, поскольку дефекты молекул, участвующих в трансдукции сигнала от TLR, лежат в основе повышенной чувствительности к инфекциям [16]. В то же время чрезмерная активация сигнального каскада от TLR ассоциирована с развитием сепсиса, воспалительных заболеваний кишечника и может вызвать деструкцию тканей.

Печень из-за своей анатомической особенности постоянно подвергается воздействию бактерий и/или бактериальных эндотоксинов из кишки и служит первой линией защиты от инфекционных агентов.

В печени помимо гепатоцитов содержится значительное количество специфических клеток врожденного иммунитета (синусоидальные и эндотелиальные клетки, клетки Купфера, печеночные звездчатые клетки, ДК, лимфоциты, NK и др.), которые относятся к клеткам системы врожденного иммунитета [17].

По данным литературы, при внутривенном введении эндотоксина 80% его обнаруживается в печени уже через 20—30 мин. Кроме того, ввиду большого содержания макрофагов, клеток Купфера и др. печень является органом, в котором происходит бактериальный фагоцитоз микроорганизмов и их эндотоксинов, попадающих в печень через систему воротной вены при системных бактериальных инфекциях.

К компонентам врожденного иммунитета относятся клетки-эффекторы (Т- и В-лимфоциты) и их популяции

(Т-хелперы, Т-регуляторы, Т-киллеры, регуляторные В-клетки и др.) и гуморальные факторы (антитела различных изотипов и подтипов: IgM, IgG (IgG1—4), IgA (IgA1—2), IgE, IgD, цитокины (IL-2, IL-4, TNF-α и др.).

Специфический иммунный ответ заключается в способности распознавания микробных агентов и выработке специфических факторов защиты (антител), направленных непосредственно против определенного микроорганизма. Данный вид защиты реализуется через тесные связи с факторами врожденного иммунитета и активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

По данным литературы, у 30% больных ЦП выявляется снижение содержания IgG и его изотипов. Отмечено уменьшение их уровня в 70% случаев у больных алкогольным ЦП; данный дефицит IgG коррелировал с наличием и частотой развития пневмонии.

При острой вирусной инфекции, обусловленной HBV и HCV, секретируется большое количество интерферонов 1-го типа (IFNα/β). Интерфероны вызывают ряд специфических реакций в организме, направленных на обеспечение противовирусного ответа в соседних неинфицированных клетках за счет стимуляции NK, а также активации адаптивных иммунных реакций в клетках Т-хелперов 1-го типа (Тх1). В свою очередь NK не только оказывают прямое цитопатическое действие на поврежденные клетки, но и обусловливают взаимодействие клеток врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя продукции различных цитокинов, особенно IFNγ.

При длительной персистенции HBV или HCV в организме отмечается эффект «ускользания» вирусов от иммунной защиты. Оба вируса снижают продукцию эндогенного интерферона, что облегчает распространение вирусов в неинфицированные клетки и увеличивает продолжительную циркуляцию их в организме. Кроме того, отмечается снижение цитотоксической активности внутрипеченочных NK-клеток при хронической HCV-инфекции.

Патогенез инфекционных осложнений, синдрома воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у больных циррозом печени

Бактериальная транслокация при циррозе печени. Бактериальная транслокация (БТ) — прохождение жизнеспособных бактерий и/или их эндотоксинов через неповрежденную кишечную стенку в мезентеральные лимфатические узлы (ЛУ), а затем в системный кровоток.

БТ чаще всего вызывают грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* и *Klebsiella*, энтерококки и различные виды стрептококков. Отмечено, что БТ возникает в случае, если концентрация *E. coli* в слепой кишке превышает 10^8 КОЕ/г [18]. При аутопсии брыжеечных ЛУ в 31% случаев у пациентов с ЦП были обнаружены признаки БТ. Показано, что частота БТ в мезентеральные ЛУ составляет около 40% у крыс с асцитом и около 80% — у этих же животных с СБП.

БТ, как правило, служит основной причиной развития системных инфекций, а также ПОН у пациентов с ЦП [19].

К механизмам, стимулирующим БТ, относят следующие:

— нарушение звеньев клеточного и гуморального иммунитета, вызванное длительным приемом алкоголя, персистенцией вирусов, аутоиммунными механизмами, комплексное повреждение, развивающееся под влиянием факторов окружающей среды и образа жизни, а также повреждение в системе врожденного иммунитета;

— увеличение проницаемости кишечного барьера слизистой оболочки. В случаях, когда эпителий слизистой оболочки не поврежден, бактерии или их эндотоксины перемещаются через эпителиальные клетки, выстилающие кишку, в брыжеечные ЛУ. При непосредственном повреждении кишечной стенки, бактерии и/или эндотоксины поступают в кровоток;

— синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в толстой и тонкой кишке. СИБР характеризуется увеличением количества и/или чрезмерным ростом патогенных и условно-патогенных бактерий в тонкой кишке. Большинство авторов считают, что СИБР диагностируется при обнаружении $\geqslant 10^5$ КОЕ/г бактерий в тонкой кишке. Причинами СИБР у пациентов с ЦП являются портальная гипертензия (ПГ), изменения микроциркуляции в сосудах и замедление моторики кишки. СИБР диагностируется у 50—60% больных ЦП и служит одним из факторов риска развития СБП [20].

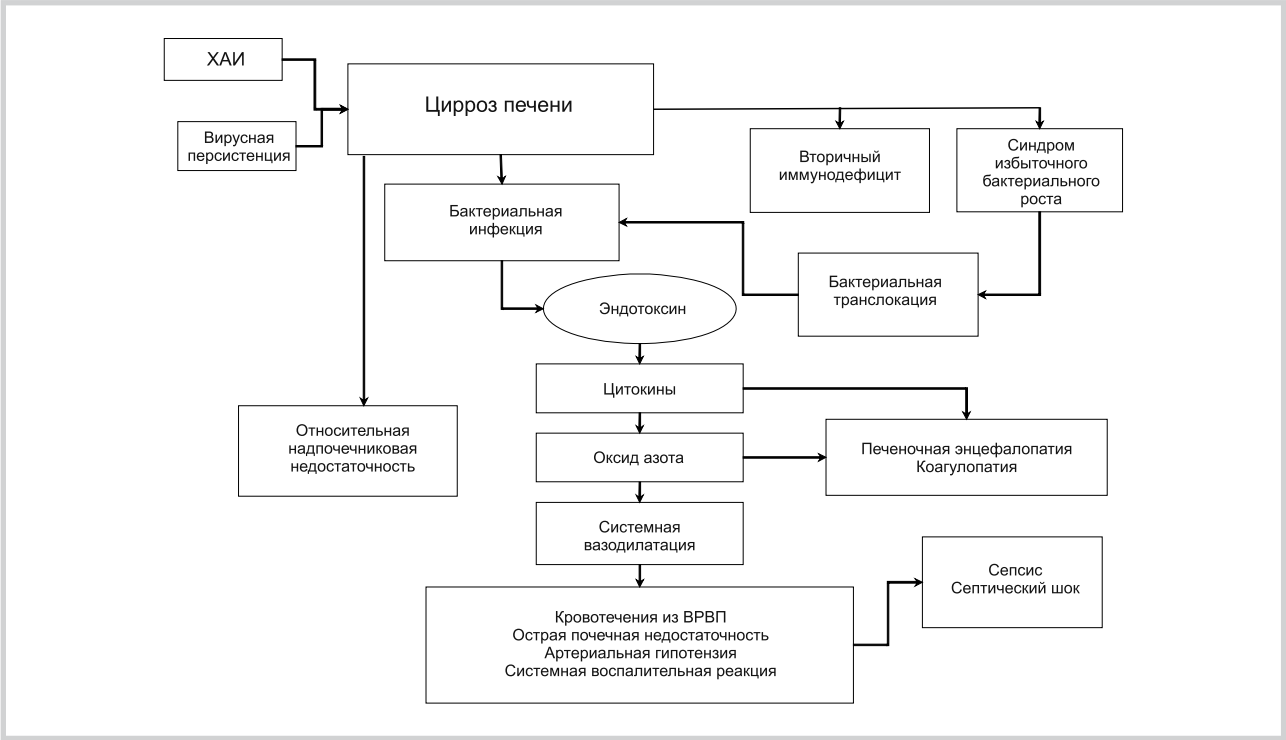
Наличие БТ, СИБР, а также замедление кровотока в сосудах толстой и тонкой кишки у пациентов с ЦП, вследствие портальной энтеропатии и нарушении дезинтоксикационной функции печени, приводят к развитию эндотоксинемии.

Эндотоксинемия. В дистальных отделах толстой кишки располагается преимущественно грамотрицательная микрофлора, выделяющая эндотоксины. В норме, благодаря барьерной функции кишечника, в кровоток проникает небольшое количество эндотоксина, которое в печени связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, а также липопротеидами и белками плазмы крови с последующей детоксикацией его в гепатоцитах. Однако у пациентов с ЦП и наличием ПГ часть крови сбрасывается в системный кровоток, минуя печень, через портокавальные и печеночные анастомозы, что способствует развитию эндотоксинемии. Кроме того, у пациентов с ЦП отмечается снижение функциональной активности клеток Купфера, что способствует углублению эндотоксинемии [21].

Эндотоксин (липополисахарид, ЛПС) — постоянный структурный компонент наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вызывает ряд эффектов: активацию лейкоцитов и макрофагов; стимуляцию продукции эндогенного пирогена (антагониста глюкокортикоидов), интерферона, IL 1, IL 6, TNF-α и других медиаторов; активацию синтеза белков острой фазы воспаления, митогенный эффект; активацию миелопоэза; поликлональное усиление В-клеток; индукцию развития провирусов; подавление тканевого дыхания; развитие гиперлипидемии; активацию системы комплемента, тромбоцитов и факторов свертывания крови; некроз клеток; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (синдром ДВС); эндотоксиновый шок и ПОН.

ЛПС активируют миелоцитарный росток костного мозга, одним из проявлений которого является мегакариоцитоз и лейкоцитоз, сменяющий кратковременную лейкопению. При повторяющихся воздействиях эндотоксинов вновь развивается лейкопения (как следствие истощения резервов миелопоэза).

Реакция костного мозга может реализовываться и вследствие действия колониестимулирующих факторов, освобождающихся из активированных фибробластов и эндотелиальных клеток, которые ускоряют пролиферацию и дифференцировку ряда клеток. Благодаря способности ЛПС активировать фагоцитирующие клетки проис-



Патогенез инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени.

ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация; ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода.

ходят выброс лизосомальных ферментов, усиление метаболизма арахидоновой кислоты, нарушение клеточного метаболизма [22].

Полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) — основная популяция клеток крови, связывающих эндотоксин, а эозинофилы — клетки, обладающие ярко выраженным сродством к ЛПС. Они также могут участвовать в реализации патофизиологических эффектов действия эндотоксина [23].

В результате выброса большого количества эндотоксина развивается эндотоксинемия. Синдром эндогенной интоксикации встречается на любой стадии ХЗП и особенно выражен у пациентов с ЦП и инфекцией.

Системная воспалительная реакция и полиорганная недостаточность у пациентов с циррозом печени

Системная воспалительная реакция (СВР) рассматривается как ключевое патогенетическое звено не только сепсиса, но и многих критических состояний неинфекционной природы. В соответствии с критериями, разработанными Согласительной комиссией ACCP/SCCM, к признакам СВР относят тахикардию >90 уд/мин, тахипноэ >20 в 1 мин или $PaCO_2$ <32 мм рт.ст. на фоне искусственной вентиляции легких, температуру >38 °С или <36 °С; количество лейкоцитов в периферической крови $>12\cdot10^9$/л или $<4\cdot10^9$/л либо число незрелых форм клеток >10% [24].

Отличие СВР от сепсиса состоит в том, что сепсис является генерализованной внутрисосудистой инфекцией, для которой характерна бактериемия, в то время как на начальных стадиях патологического процесса при СВР инфекционный компонент может отсутствовать.

Наряду с тяжелыми инфекциями (пневмонии, бактериальный эндокардит, менингит, пиелонефрит и др.) СВР может развиваться при неинфекционных заболеваниях (ишемия, геморрагический шок, ЦП, инфаркт миокарда, панкреатит, ревматические и аутоиммунные заболевания и др.) [24].

Таким образом, СВР представляет собой универсальный клинический синдром и характеризуется неспецифичностью. СВР не является синонимом сепсиса, но может рассматриваться в качестве одного из звеньев развития сепсиса в дальнейшем [25].

При помощи критериев СВР среди больных ЦП можно с высокой степенью достоверности выделить группу риска развития ИО, пациентов с органной дисфункцией, неблагоприятным исходом и определить показания к госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, оценить эффективность лечения.

В механизмах формирования ПОН независимо от агрессивного фактора ведущую роль играет наличие СВР, а ответная реакция макроорганизма на микробную инвазию лежит в развитии общего адаптационного синдрома (стресс-реакция) на микробную агрессию. Патогенез органной дисфункции складывается из определенных последовательных действий. Вначале активизируется системное воспаление на фоне микробной инвазии, отмечается БТ из кишечника, развивается эндотоксинемия, затем активация инициирующих факторов (тромбоциты, система комплемента, брадикинины, тучные клетки и др.). Происходит выброс большого количества вазоактивных веществ в кровь, возникают изменения в системе микроциркуляции (вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости с дальнейшим снижением сосудистого тонуса, повреждением эндотелия сосудов). Кроме того, увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов и активизируется противовоспалительный ответ.

На рисунке представлены основные патогенетические звенья развития системного воспаления и ПОН, среди которых особое место занимает нарушение системы гемостаза. В запуске свертывания крови основную роль играет взаимодействие тканевого фактора, эндотелия сосудов и лейкоцитов. В процессе гемокоагуляции происходит не только активация тромбоцитов и образование фибрина, но также активация эндотелия и лейкоцитов. Синдром ДВС — состояние, наиболее часто сопровождающее СВР-сепсис. Так, уже через несколько минут после начала воспалительного ответа в кровотоке обнаруживаются комплексы тромбин—антитромбин, D-димеры и признаки угнетения фибринолиза.

Таким образом, имеется тесная связь между воспалением и гемокоагуляцией: тромбообразование может инициировать воспалительный ответ и наоборот, воспаление, особенно это касается СВР и сепсиса, приводит к выраженной активации процессов свертывания крови, вплоть до развития синдрома ДВС и ПОН. Кроме того, вторичная иммуносупрессия, характерная для ЦП, способствует развитию ИО различной этиологии, усиливает выраженность печеночно-клеточной недостаточности, увеличивая риск развития декомпенсации ЦП и летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г. и др.* Особенности течения инфекционных осложнений при циррозе печени. Клин персп гастроэнтерол гепатол 2009; 5: 10—17.
2. *Germaud P., Caillet S., Caillon J., Allenet M.C.* Community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus in non-HIV infected adult patients. Rev Pneumon Clin 1999; 2: 83—87.
3. *Borzio M., Salerno F., Piantoni L.* Bacterial infection in patients with advance cirrhosis: a multicentre prospective study. Dig Liver Dis 2001; 5: 41—48.
4. *Bernard B., Cadranel J.-F., Valla D. et al.* Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. Gastroenterology 1995; 108 (6): 1828—1834.
5. *Fernandez J., Navasa M., Gomez J.* Bacterial infection in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin profilaxis. Hepatology 2002; 35 (1): 140—148.
6. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология М: Медицина 2002; 536.
7. *Gulberg V., Deibert P., Ochs A. et al.* Prevention of infectious complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrotic patients with a single dose of ceftriaxone. Hepatogastroenterology 1999; 46 (26): 1126—1130.
8. *Akira S., Takeda K.* Toll Receptors: a central element in innate immune. Nat Rev Immunol 2004; 4: 499—511.
9. *De Creus A., Abe M., Lau A.H. et al.* Low TLR4 expression bylLiver dendritic cells correlates with reduced capacity to activate allogeneic T cells in response to endotoxin. J Immunol 2005; 174 (4): 2037—2045.
10. *Vasselon T., Detmers P.A.* Toll receptors: a central element in innate immune responses. Infect Immun 2002; 3: 1033—1041.
11. *Schwabe R.F., Seki E., Brenner D.A.* Toll-like receptor signaling in the liver. Gastroenterology 2006; 2: 1886—1900.
12. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В, Варивода А.С. и др.* Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке TOLL-подобных рецепторов человека. Иммунология 2008; 29 (4): 223—226.
13. *Seki E., Brenner D.A.* Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. Hepatology 2008; 48 (1): 322—335.
14. *West A.P., Koblansky A.A., Ghosh S.* Recognition and signaling by toll-like receptors. Ann Rev Cell Dev Biol 2006; 6: 409—437.
15. *Inokuchi S., Tsukamoto H., Park E. et al.* Toll-Like receptor 4 mediates alcohol-induced steatohepatitis through bone marrow-derived and endogenous liver cells in mice. Alcohol Clin Exp Res 2011; 35: 1509—1518.
16. *Gao B., Seki E., Brenner D.A. et al.* Innate immunity in alcoholic liver disease. Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011; 300: 516—525.
17. *Gao B., Jeong W.I., Tian Z.* Liver: an organ with predominant innate immunity. Hepatology 2008; 47 (2): 729—736.
18. *Guarner C., Soriano G.* Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. Gastroenterol Hepatol 2005; 1: 45—51.
19. *Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al.* Bacteriafl tranclocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. J Hepatol 2001; 34 (1): 32—37.
20. *Pande C., Kumar A., Sarin S.K.* Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1273—1281.
21. *Lata J., Stiburek O., Kopacova M.* Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2009; 15: 5505—5510.
22. *Such J., Frances R., Munoz C. et al.* Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negativ nonneutrocytic ascites. Hepatology 2002; 36 (1): 135—141.
23. *Albillos A., de-la-Hera A., Alvarez-mon M.* Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infections in cirrhotic patients with ascites. Lancet 2004; 6: 1608—1610.
24. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р.* Сепсис в начале XXI века. М: Литтерра 2006; 176.
25. *Козлов В.К.* Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб: Диалект 2006; 304.

Изложение современных позиций Американской Гастроэнтерологической Ассоциации по проблеме лечения больных с пищеводом Барретта

Источник: *Spechler S.J., Sharma P., Souza Rh., Inadomi J.M., Shabeen N.J., Allen J.I., Drill J.V., Pruitt R.E., Kahrilas P.J., Peters J.H., Nix K., Montgomery E.A., Mitchell E.D., Yao J.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. Gastroenterology 2011; 140: 1084—1091

АГА — Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация
ГРОРА — градация рекомендаций по оценке, разработке и анализу
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖПС — желудочно-пищеводное соединение
ИПП — ингибитор протонной помпы
КГ — клиническая группа по разработке медицинских вопросов
РЧА — радиочастотная абляция
ФДТ — фотодинамическая терапия
ЭРСО — эндоскопическая резекция слизистой оболочки

Утверждение данного лечебного похода рассматривается с точки зрения вопросов диагностики, ключевых клинических проявлений и лечения больных с пищеводом Барретта. Перечисленные вопросы освещены в методической публикации [1] в сотрудничестве со специальными рецензентами по этой тематике; заинтересованные читатели поддержали эту работу для углубленного знакомства с разными сторонами данной проблемы. Она обсуждалась во время дискуссии участников специального заседания, которые представляли Совет Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (АГА), Институт клинических проблем АГА и Комитет по управлению качеством. Общие проблемы, касающиеся терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая часто сочетается с пищеводом Барретта, обсуждались ранее на аналогичном форуме ААГ и здесь не рассматриваются.

По каждому вопросу участники круглого стола опирались на исчерпывающие источники литературы по данной тематике и анализировали строгость и качество доказательств. По окончании заседания данного собрания они обратились к членам клинической группы (КГ), которые изложили состояние лечебной программы по данному вопросу. КГ была составлена из участников круглого стола, гастроэнтерологов лечебных заведений различного уровня, патоморфолога, абдоминального хирурга, специализирующегося на помощи больным с пищеводом Барретта, автора специального обзора ААГ по лечению больных ГЭРБ, имеющей сходные терапевтические подходы, и больного с пищеводом Барретта.

Разработка рекомендаций по лечению пищевода Барретта особенно сильно затруднялась недостатком необходимых данных. КГ оценила доказательность каждой отдельной рекомендации исходя из качества лежащих в ее основе фактов по конкретному вопросу и «пользы для здоровья», т.е. соотношения ожидаемого улучшения от лечения и возможных рисков, связанных с вмешательством. Для оценки качества рекомендаций использовали их классификацию по шкале оценки и развития (ШОР), описанной ранее в одной из публикаций ААГ [3].

Документ, одобренный КГ, передавался в Институт клинических проблем ААГ и Комитет по управлению качеством для дальнейшей оценки, обсуждения и исправления. Рекомендации КГ были рассмотрены на заседании Комитета по управлению качеством, состоявшемся 24 сентября 2010 г. Окончательный вариант рекомендаций, одобренный Комитетом, был представлен правлению Института ААГ и утвержден большинством голосов его членов. Этот документ без изменений публикуется в журнале «Gastroenterology» и становится официальной позицией Института ААГ.

Настоящие рекомендации содержат клиническую информацию и обобщают ключевые методические положения. При изложении конкретных вопросов, касающихся лечебных вмешательств и тактики терапии для пациентов с пищеводом Барретта, указывается их научная доказательность. Рекомендация оценивается как значимая и малозначимая, а качество доказательств — высокого уровня, среднего, низкого или очень низкого, согласно критериям ШОР. В представленном далее тексте рекомендации заключены в прямоугольные рамки.

Рекомендации называются значимыми, если ожидаемая польза от вмешательства для большинства пациентов перевешивает возможные риски. Малозначимые рекомендации подразумевают сходные показатели пользы, рисков и побочных явлений воздействия при использовании нескольких признанных вариантов лечения либо наличие неопределенности между желательными и нежелательными последствиями.

Врачам хорошо известно, насколько важно учитывать мнения и предпочтения пациентов при принятии клинического решения. КГ и CPQMC установили, что выбор того или иного способа лечения больным зависит от степени его информированности. При невозможности дать четкую научно обоснованную рекомендацию, когда и врачу, и пациенту приходится выбирать из нескольких возможных методов лечения данного заболевания, подразумевается малозначимая рекомендация. Исходя из этого, даже наличие доказательств высокого качества не всегда служит основанием для значимой рекомендации, и, напротив, она может проистекать из доказательств более низкого качества.

Темы для обсуждения

Существуют несколько специальных вопросов относительно пищевода Барретта, которые продолжают оживленно обсуждаться и по которым единое мнение до сих пор отсутствует. Мы знаем, что по некоторым темам, касающимся значимости рекомендаций, нет полного согла-

сия между КГ и/или CPQMC и/или авторами методического обзора. Тем не менее эти рекомендации можно использовать при принятии решения относительно методов лечения конкретного пациента, а также экономической эффективности и величины страхового покрытия.

На протяжении 5 десятилетий со времени описания Норманом Барреттом заболевания, которое теперь носит его имя, предлагалось множество определений с целью идентификации групп больных для планирования исследований и задач лечения. В результате истинная распространенность пищевода Барретта в общей популяции и риск трансформации этой патологии в злокачественное заболевание до сих пор остаются неизвестными и служат предметом дискуссий. Настоящие рекомендации в большей степени основываются на результатах последних клинических исследований, в которых получены четкие эндоскопические ориентиры, а исследования биопсийного материала проводились квалифицированными патоморфологами на базе централизованных лабораторий.

Ввиду сохраняющихся разногласий, касающихся диагностики пищевода Барретта и дисплазии, при выработке рекомендаций по лечению этой патологии КГ исходила из положения, что максимально точный диагноз пищевода Барретта, а также констатация наличия или отсутствия дисплазии высокой либо низкой степени возможны при использовании лучших современных стандартов клинической практики. Они должны включать эндоскопическую характеристику заболевания, как описано в настоящих рекомендациях, и подтверждение диагноза дисплазии, по меньшей мере, еще одним патоморфологом, желательно имеющим опыт работы в области патогистологии пищевода. Мы отдаем себе отчет в том, что в настоящее время трудно найти такого специалиста, специализирующегося, помимо прочего, и в области желудочно-кишечных заболеваний, и что не существует специальной гистологии пищевода Барретта. Кроме того, такие рекомендации предполагают дополнительную финансовую нагрузку на органы здравоохранения, что, по нашему мнению, вполне оправдано ввиду клинической значимости точной диагностики.

Вторым кругом вопросов является клинический выбор момента, когда необходимо рекомендовать то или иное вмешательство. Некоторые специалисты предлагают считать снижение частоты возникновения рака и смертности от него единственным критерием, на основании которого следует выбирать определенную тактику лечения (например, тактика эндоскопического контроля за больными с пищеводом Барретта или эндоскопическую абляцию измененной по «типу Баретта» слизистой оболочки). Другие считают приемлемым клиническим исходом достижение промежуточного исхода (например, 5-летнее устойчивое отсутствие слизистой оболочки при пищеводе Барретта после ее эндоскопической абляции). В медицинской литературе отсутствует согласованное мнение по данному вопросу, и он остается нерешенным, отражая наличие правомочных, но различных точек зрения.

В настоящее время специалисты КГ признали недостаток научных знаний по данной проблеме и важность взаимодействия между врачом и хорошо информированным пациентом, в процессе которого обсуждается соотношение известных рисков и ожидаемой пользы от предлагаемого метода лечения. Безусловно, больной должен принимать участие в решении о выборе необходимой лечебной помощи. В условии неопределенности врачам и пациентам приходится выбирать между имеющимися методами терапии, исходя из приемлемого уровня ожидаемого улучшения здоровья.

Определение пищевода Барретта

Для настоящих рекомендаций принято определение пищевода Барретта как состояния, при котором метаплазированный цилиндрический эпителий любой протяженности замещает плоскоклеточный эпителий, в обычных условиях выстилающий дистальный отдел пищевода, и это предрасполагает к злокачественному росту. В настоящее время наличие кишечной метаплазии считается неотъемлемым диагностическим признаком для пищевода Барретта, поскольку она представляет собой единственный тип цилиндрического эпителия в пищеводе, который однозначно предрасположен к злокачественному перерождению.

Обсуждение

Наличие пищевода Барретта можно предполагать в случае, если при эндоскопическом исследовании выявляется распространение цилиндрического эпителия в пищеводную трубку выше желудочно-пищеводного соединения (ЖПС). На протяжении 50 лет многие авторитетные специалисты предлагали свои определения пищевода Барретта, и все они так или иначе имели элементы субъективности. Клиническую значимость пищевода Барретта можно обсуждать, если считать его патологическим состоянием, а не просто анатомическим отклонением. Наличие цилиндрического эпителия, выстилающего пищевод, имеет клиническое значение, поскольку является фактором, предрасполагающим к развитию рака этого органа. Таким образом, концептуально пищевод Барретта можно определить как состояние, при котором метаплазированный цилиндрический эпителий любой протяженности, предрасположенный к злокачественному росту, замещает плоский эпителий, обычно выстилающий дистальный отдел пищевода.

Наличие эпителия кишечного типа в пищеводе — явная аномалия, метаплазия, предрасполагающая к возникновению рака. Таким образом, обнаружение его выше ЖПС в тканях, полученных при биопсии, позволяет предположить диагноз пищевода Барретта. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что наличие в пищеводе эпителия кардиального типа также является патологическим явлением и может привести к злокачественному росту. Ключевой клинический вопрос, на который пока не получен ответ, состоит в следующем: каков риск развития рака пищевода у пациентов, имеющих эпителий кардиального типа в его дистальном отделе? Большинство исследований, посвященных оценке вероятности возникновения рака при синдроме Барретта, включали пациентов, в пищеводе которых имелся метаплазированный кишечный эпителий. И поэтому, хотя наличие в пищеводе эпителия кардиального типа также является фактором риска малигнизации, степень его остается не изученной.

Итак, в настоящее время нет данных для разработки содержательных рекомендаций по лечению больных, в пищеводе которых имеется эпителий только кардиального типа, и мы не советуем употреблять термин «пищевод Барретта» для таких пациентов. Ввиду недостатка в подобной информации представляется нецелесообразным проводить динамическое эндоскопическое наблюдение за

больными, имеющими в пищеводе подобный эпителий — только кардиального типа.

Вопрос о том, что служит лучшим эндоскопическим ориентиром ЖПС (т.е. уровня, на котором оканчивается пищевод и начинается желудок), похоже, пока не имеет однозначного ответа, поскольку полученные в последние годы данные не содержат общепринятого определения. В большинстве опубликованных исследований по поводу пищевода Барретта, проводившихся на протяжении последних 20 лет, таким ориентиром считалось окончание желудочных складок в проксимальном направлении. Мы рекомендуем продолжать использовать этот показатель, учитывая отсутствие альтернативных признаков.

Регистрация и измерение степени распространенности метаплазии Барретта, обнаруженной во время эндоскопического исследования (т.е. расстояния от ЖПС до границы между цилиндрическим и плоским эпителием в пищеводе), также имеют ценную клиническую информацию. Вероятность обнаружения участка кишечной метаплазии в пищеводе, выстланном цилиндрическим эпителием, тяжесть сопутствующей ГЭРБ и степень риска возникновения рака находятся в непосредственной зависимости от протяженности метапластических изменений в пищеводе. В связи с этим мы рекомендуем систематически отражать в материалах эндоскопических исследований данные о распространении метаплазии по окружности и ее максимальном распространении по длине, оцениваемом в соответствии с пражскими критериями (Prague C для распространения по окружности в сантиметрах и Prague M для максимального распространения в сантиметрах по длине).

Клиническое значение пищевода Барретта для больных

Несмотря на невысокий риск развития рака пищевода и смерти от него при пищеводе Барретта для каждого конкретного пациента, значение данного диагноза для всей группы данных больных велико, поскольку смертность от рака пищевода остается весьма значительной, также как его психологические и финансовые последствия.

Ежегодная частота возникновения рака пищевода в общей популяции больных с пищеводом Барретта составляет 0,5% в год.

Несмотря на очевидно более высокую смертность от аденокарциномы среди больных с пищеводом Барретта по мере увеличения частоты этого заболевания, с точки зрения статистики они оказывают лишь небольшое влияние на ожидаемую продолжительность жизни конкретных пациентов.

У больных с пищеводом Барретта может быть повышенной смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку оба этих патологических состояния связаны с ожирением.

Пациенты с пищеводом Барретта жалуются на снижение качества жизни по сравнению с таковой у здоровых людей. Неясно, однако, связано ли это с опасением развития рака, дискомфортом, причиняемым симптомами ГЭРБ, или другими факторами.

Диагноз пищевода Барретта является мощным стрессорным фактором для многих пациентов и может обусловить необходимость дополнительных расходов, направляемых на увеличение продолжительности жизни, при проведении адекватного лечения и выплат по медицинским страховкам.

Обсуждение

В ранних работах, посвященных пищеводу Барретта, прослеживалась тенденция к переоценке риска развития рака вследствие небольшого объема клинического материала и ошибок, связанных с отбором пациентов. Согласно результатам более поздних исследований и данным метаанализов, этот риск составляет 0,5% в год. Это означает, что ежегодно у одного из 200 больных с пищеводом Барретта развивается рак этого органа. Неизвестно, меняется ли этот риск (увеличивается, уменьшается) со временем после установления первоначального диагноза. Согласно некоторым сообщениям, риск возрастает у пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта, а у мужчин риск выше, чем у женщин.

Сообщение о диагнозе аденокарциномы пищевода оказывает шокирующее действие на отдельных пациентов, поскольку выбор методов для ее лечения ограничен, а вероятность выживания остается низкой. Не удивительно, что пациенты с пищеводом Барретта, особенно с дисплазией, испытывают вполне оправданное повышение тревожности и эмоциональной нагрузки. В то же время, с точки зрения популяционного риска, диагноз пищевода Барретта не оказывает существенного влияния на общую ожидаемую продолжительность жизни из-за небольшой, по данным статистики, вероятности развития рака пищевода в течение жизни даже в популяции больных с этой патологией. Риск смерти может повышаться вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, которые, как и пищевод Барретта, ассоциируются с ожирением.

Несмотря на относительно небольшое увеличение риска развития рака у пациентов с пищеводом Барретта на популяционном уровне, имеются сообщения о случаях влияния этого фактора на страховой выбор и повышение страховых выплат после установления этого диагноза. Таким образом, важно, чтобы лечащий врач реально оценивал этот диагноз, предпринимал все для точного установления стадии заболевания и, соответственно, определял риск развития рака, ожидаемую продолжительность жизни и тактику лечения.

Риск развития пищевода Барретта и скрининг

В группе больных со множественными факторами риска развития аденокарциномы пищевода (возраст старше 50 лет, принадлежность к мужскому полу и европеоидной расе, хроническая ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, высокий индекс массы тела и внутрибрюшная локализация жировых отложений), мы рекомендуем проведение скринингового обследования для выявления пищевода Барретта (малозначимая рекомендация, качество доказательств среднего уровня).

Мы не рекомендуем скрининг с той же целью в общей популяции больных с ГЭРБ (значимая рекомендация, качество доказательств низкого уровня)

К числу хорошо известных факторов риска для пищевода Барретта относятся: возраст более 50 лет, принадлежность к мужскому полу и европеоидной расе, хроническая ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальная грыжа), высокий индекс массы тела и внутрибрюшная локализация жировых отложений. Качество доказательств: высокий уровень.

Эндоскопическое скрининговое обследование для выявления пищевода Барретта может быть рекомендовано на основе индивидуального подхода к пациентам с множественными факторами риска развития этого забо-

левания (см. выше). Убедительных доказательств эффективности эндоскопического скринингового обследования для выявления пищевода Барретта в общей популяции пациентов с ГЭРБ, не имеющих факторов риска, в настоящее время нет. Качество доказательств: низкий уровень.

Обсуждение

Несмотря на недостаток исследований, демонстрирующих целесообразность эндоскопического скрининга при пищеводе Барретта, эта практика по-прежнему широко распространена среди клиницистов в Соединенных Штатах. Экономический анализ показывает, что эндоскопический скрининг может быть оправдан для выявления некоторых заранее намеченных клинических характеристик, однако ряд концептуальных и логистических затруднений уменьшает ценность этого метода в той форме, в которой он в настоящее время практикуется. Прежде всего, сообщалось, что приблизительно 40% пациентов с аденокарциномой пищевода не имеют в анамнезе симптомов хронической ГЭРБ, а количество больных с этим заболеванием по сравнению с числом случаев аденокарциномы делает тотальный скрининг всех пациентов с ГЭРБ экономически неоправданным. Разумный компромисс состоит в отборе для эндоскопического скрининга только больных с множественными факторами риска в процессе совместного обсуждения врачом и пациентом возможных исходов, рисков, ожидаемой пользы и последствий эндоскопического исследования.

Риск прогрессирования пищевода Барретта

Диагноз дисплазии при пищеводе Барретта необходимо подтвердить хотя бы еще одним патоморфологом, желательно специализирующимся в области гистопатологии пищевода (значимая рекомендация, качество доказательств среднего уровня).

Опубликованные данные о частоте прогрессирования дисплазии низкой степени до дисплазии высокой степени или аденокарциномы пищевода колеблются от 0,5 до 13,4% в год, в зависимости от строгости отношения к гистопатологическому подтверждению дисплазии (качество доказательств: низкий уровень).

Недавно проведенный метаанализ большого количества исследований анамнестических данных показал, что общий риск прогрессирования дисплазии высокой степени до рака составляет 6% в год. Качество доказательств: средний уровень

Обсуждение

Вопрос о риске прогрессирования дисплазии низкой степени до дисплазии высокой степени или аденокарциномы пищевода при синдроме Барретта остается нерешенным, главным образом из-за трудности дифференциации дисплазии от «недиспластического» пищевода Барретта и определения ее степени с воспроизводимой точностью. Критерии, используемые для дифференциальной диагностики дисплазии от пищевода Барретта без нее (особенно на фоне воспаления) и дисплазии низкой степени от дисплазии высокой степени, основаны в первую очередь на оценке тяжести структурных и цитологических нарушений, которая в известной мере субъективна. Поскольку процесс трансформации дисплазии в рак не имеет определенных маркеров, в настоящее время отсутствуют четко определенные пороговые точки, разделяющие дисплазию низкой и высокой степеней. В настоящее время проводятся активные поиски биомаркеров подобного прогрессирования и в случае их обнаружения рекомендации по лечению пищевода Барретта, скорее всего, изменятся.

Обследование для выявления дисплазии низкой степени патоморфологами широкого профиля приводит к завышенным оценкам частоты этого нарушения, особенно при первоначальном эндоскопическом обследовании, при котором возможны воспалительные изменения пищевода. Это подтверждается результатами контролируемых исследований, в ходе которых патоморфологи с большим опытом работы в области гистологии пищевода Барретта переоценивали данные анализа биоптатов, взятых в общеклинических учреждениях здравоохранения, а диагноз дисплазии утверждался только в случае достижения согласованного мнения всеми участвовавшими в исследовании специалистами.

Динамическое эндоскопическое наблюдение за больными с пищеводом Барретта

Мы предлагаем проводить динамическое эндоскопическое наблюдение за больными с пищеводом Барретта (малозначимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень).

Мы предлагаем следующие интервалы между обследованиями (малозначимая рекомендация, качество доказательств: низкий уровень):

- отсутствие дисплазии: 3—5 лет;
- дисплазия низкой степени: 6—12 мес;
- дисплазия высокой степени без лечения, обеспечивающего полное удаление метаплазированных тканей: 3 мес.

Биопсийное исследование в рамках программы динамического эндоскопического наблюдения у пациентов с пищеводом Барретта позволяет выявить излечимую неоплазию. Неизвестно, способствует ли такое наблюдение снижению летальности или частоты развития рака, поскольку длительные исследования для ответа на этот вопрос не проводились.

Обсуждение

В настоящее время динамическое эндоскопическое наблюдение стало стандартной процедурой для пациентов с пищеводом Барретта на основании недоказанного предположения, что оно помогает снизить смертность от аденокарциномы пищевода и, тем самым, увеличить продолжительность жизни. Большинство клинических руководств медицинских обществ рекомендует проводить динамическое эндоскопическое наблюдение за пациентами с пищеводом Барретта с интервалами, продолжительность которых зависит от степени дисплазии, выявленной в метаплазированном эпителии. В отсутствие дисплазии эндоскопию предлагается проводить с интервалами от 3 до 5 лет. У пациентов с дисплазией низкой степени промежутки между обследованиями должны составлять от 6 до 12 мес, а при дисплазии высокой степени и без абляционной терапии — 3 мес. Результаты исследований свидетельствуют о том, что строгое следование рекомендуемым протоколам биопсийного исследования во время динамических эндоскопий (подробности приведены в методическом обзоре) повышает частоту обнаружения дисплазии и рака. Тем не менее многие практикующие гастроэнтерологи не соблюдают эти протоколы, особенно когда речь идет о группах больных с очень высоким риском возник-

новения рака (например, у больных с обширными участками метаплазированного цилиндрического эпителия).

Большинство данных, полученных в ретроспективных или плохо контролируемых исследованиях, свидетельствует о том, что эндоскопическое наблюдение в динамике может способствовать снижению смертности от аденокарциномы пищевода, так как позволяет выявить излечимые опухоли на ранних стадиях развития при условии использования рекомендуемых способов биопсии (см. ниже).

Биомаркеры в лечении пищевода Барретта

В настоящее время мы не советуем использовать молекулярные биомаркеры для подтверждения гистологического диагноза дисплазии или в качестве метода стратификации рисков у пациентов с пищеводом Барретта (малозначимая рекомендация, качество доказательства: низкий уровень).

Использование биомаркеров выглядит перспективным, однако в настоящее время их нельзя использовать для подтверждения диагноза «дисплазии Барретта»; кроме того, не доказана возможность их применения для выделения пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания. В настоящее время не рекомендуется использовать ни индивидуальные биомаркеры, ни их наборы (качество доказательств: низкий уровень).

Протокол биопсии для эндоскопического обследования пациентов с пищеводом Барретта

Для пациентов с пищеводом Барретта, находящихся под динамическим наблюдением, мы рекомендуем следующее:

— проводить обследование с помощью метода эндоскопии в белом свете (значимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень);

— выполнять биопсию из 4 квадрантов с забором проб ткани через каждые 2 см (значимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень);

— направлять патоморфологу биоптаты, взятые из каждого аномально измененного участка слизистой оболочки отдельно друг от друга — в разных флаконах (значимая рекомендация, качество доказательств среднего уровня).

У больных с возможным наличием дисплазии рекомендуется забор материала из 4 квадрантов через каждый 1 см (значимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень).

В настоящее время мы не советуем применять хромоэндоскопическое исследование или другие усовершенствованные методы визуализации для обычного динамического обследования пациентов с пищеводом Барретта (малозначимая рекомендация, качество доказательств: низкий уровень).

Во время эндоскопического обследования пациентов с пищеводом Барретта в динамике необходимо в белом свете тщательно осмотреть всю область метаплазии, это остается стандартной методикой. Изъятие тканей из всех аномально измененных участков слизистой оболочки производится отдельно, в разные емкости. В области, где такие изменения отсутствуют, рекомендуется брать участки метаплазированного цилиндрического эпителия из 4 квадрантов с интервалами 1 см, если неизвестно, имеется ли у пациента дисплазия. В группе больных, у которых ранее обнаруживали дисплазию, изъятие тканевого материала осуществляется также из 4 квадрантов через 1 см. Качество доказательств: средний уровень.

Для обычного эндоскопического обследования пациентов с пищеводом Барретта не обязательно применять хромоэндоскопию, либо электронную хромоэндоскопию, либо усовершенствованные методы визуализации (например, конфокальную лазерную эндомикроскопию). Эти технологии могут пригодиться при проведении биопсии у пациентов с ранее выявленной дисплазией или патологическими изменениями слизистой оболочки по данным осмотра в белом свете. Качество доказательств: низкий уровень.

Профилактика рака при пищеводе Барретта

Для профилактики аденокарциномы пищевода путем снижения уровня кислотности в его просвете мы не рекомендуем назначать препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) чаще раза в сутки, а также проводить мониторинг показателей кислотности для определения доз ИПП или антирефлюксное хирургическое вмешательство (значимая рекомендация, качество доказательств среднее).

Рекомендуется проводить скрининговые обследования больных для выявления сердечно-сосудистых заболеваний, при которых показана терапия аспирином (значимая рекомендация, качество доказательств: высокий уровень).

Мы не рекомендуем использовать аспирин для профилактики аденокарциномы пищевода, если нет других показаний к его применению (малозначимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень).

Больным с пищеводом Барретта, также как и без него, показано медикаментозное лечение ГЭРБ для устранения ее симптомов и рефлюк-эзофагита (качество доказательств: высокий уровень).

В настоящее время имеются лишь косвенные данные о возможности использовать средства, снижающие кислотность (в частности, ИПП), у пациентов с пищеводом Барретта исключительно для уменьшения риска развития дисплазии и рака; верификации положения этого в длительных контролируемых исследованиях нет. Врач должен подробно обсудить с пациентом возможные риски и ожидаемый эффект от длительного применения ИПП с учетом общего состояния здоровья и медикаментозного воздействия (качество доказательств: низкий уровень).

Имеющиеся данные не подтверждают, что терапия повышенными дозами ИПП более эффективна, чем стандартными, в плане уменьшения вероятности возникновения рака (качество доказательств: низкий уровень).

Антирефлюксная хирургия как способ профилактики рака при пищеводе Барретта не имеет преимуществ перед лекарственным лечением ГЭРБ (качество доказательств: средний уровень).

Снижение частоты развития рака пищевода согласно имеющимся данным может быть достигнуто при лечении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако остается неясным, перевешивает ли возможный положительный эффект побочные эффекты такой терапии. Тем не менее проведение обследования для выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и соответствующих лечебных вмешательств представляется вполне целесообразным, потому что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с пищеводом Барретта превышает смертность от

аденокарциномы (качество доказательств: средний уровень).

Роль эндоскопических способов лечения больных с пищеводом Барретта

Для лечения больных с пищеводом Барретта и подтвержденной дисплазией высокой степени мы рекомендуем проводить эндоскопическое лечение, обеспечивающее полное удаление метаплазированных тканей, путем радиочастотной абляции (РЧА), фотодинамической терапии (ФДТ) или эндоскопической резекции слизистой оболочки (ЭРСО), а не динамическое наблюдение (значимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень).

Мы рекомендуем проведение ЭРСО у больных с пищеводом Барретта, имеющих дисплазию в сочетании с неупорядоченным строением поверхности слизистой оболочки для выявления Т-стадии новообразования (значимая рекомендация, качество доказательств: средний уровень).

Обсуждение

Цель эндоскопического лечения, обеспечивающего полное удаление метаплазированных тканей, у больных с пищеводом Барретта и наличием дисплазии состоит в перманентном удалении очагов кишечной метаплазии вплоть до полного восстановления плоскоклеточного эпителия. Это лечение не рекомендуется применять у больных с пищеводом Барретта без дисплазии, однако у некоторых из них при повышенном риске развития заболевания до дисплазии высокой степени или рака методом выбора может быть РЧА в комбинации с ЭРСО или без нее. Четкие признаки для выявления этой группы больных пока полностью не установлены. После их определения в ходе контролируемых исследований лечебные рекомендации следует пересмотреть.

Потенциальным методом лечения пациентов с пищеводом Барретта и дисплазией низкой степени может быть эндоскопическая эрадикационная терапия с помощью РЧА. Мы видим наличие противоречий по вопросам определения и лечения дисплазии при пищеводе Барретта и значительные различия по степени риска ее перехода в рак у разных индивидуумов. Институт АГА строго придерживается концепции совместного принятия решений лечащим врачом и его пациентом относительно выбора либо тактики динамического эндоскопического наблюдения, либо эрадикационной терапии как более предпочтительного метода лечения в конкретном случае.

Современная литература не может дать обоснованные рекомендации по использованию криотерапии для эндоскопической эрадикации очагов цилиндрического эпителия с дисплазией низкой или высокой степени, а также у пациентов с повышенным риском развития дисплазии высокой степени или рака пищевода. Необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения, как долго после криотерапии сохраняется восстановленный плоскоклеточный эпителий.

Как отмечалось во введении, рекомендации по ведению больных с пищеводом Барретта разработаны исходя из положения, что максимально точный диагноз этой патологии и наличия или отсутствия дисплазии возможен лишь при использовании лучших из современных стандартов в клинической практике. В контексте настоящего документа под «диагностированной» дисплазией низкой или высокой степени понимается диагноз, подтвержденный, по меньшей мере, двумя патоморфологами, причем желательно, чтобы один из них был специалистом в области патогистологии пищевода. Мы рекомендуем констатировать дисплазию именно таким образом, прежде чем начинать эндоскопическую эрадикационную терапию для ее лечения на любой стадии.

Современные эндоскопические методы лечения пищевода Барретта включают РЧА, ФДТ, криотерапию, термическое воздействие и ЭРСО. Подробное описание каждого из них можно найти в методическом обзоре. В настоящее время чаще других используются РЧА и ЭРСО, поодиночке или сочетанно. На протяжении последнего десятилетия все чаще появляются доказательства их эффективности (качество доказательств: средний уровень).

Целью эндоскопической эрадикационной терапии является удаление участков метаплазированного цилиндрического эпителия целиком для предотвращения злокачественного роста. Полная эрадикация более эффективна, чем удаление только локальных участков дисплазии (качество доказательств: низкий уровень).

Непосредственное сравнение РЧА и ФДТ в контролируемых исследованиях не проводилось, однако первая методика представляется, по меньшей мере, не менее эффективной, чем вторая, но с более низкими показателями значимых побочных явлений (качество доказательств: средний уровень).

Вторая цель эндоскопической эрадикации — восстановление нормального плоскоклеточного эпителия по всей длине пищевода без скрытых участков кишечной метаплазии. РЧА позволяет добиться этой цели у большинства пациентов с пищеводом Барретта на любой стадии заболевания. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что этот процесс восстановления нормального эпителия пищевода продолжается на протяжении почти 5 лет (качество доказательств: высокий уровень).

Нет контролируемых результатов исследований относительно более высокой клинической и экономической эффективности эндоскопической эрадикационной терапии (включая РЧА и криотерапию) по сравнению с длительным эндоскопическим наблюдением в плане снижения риска возникновения рака у пациентов с пищеводом Барретта в отсутствие дисплазии («недиспластическим» пищеводом Барретта) (качество доказательств: очень низкий уровень).

Применение РЧА дает возможность трансформации метаплазированного цилиндрического эпителия с дисплазией низкой степени в нормальный плоскоклеточный эпителий более чем у 90% пациентов (качество доказательств: высокий уровень).

У пациентов с дисплазией высокой степени использование РЧА уменьшает риск ее перехода в рак пищевода согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Сходный эффект РЧА в отношении развития рака и восстановление плоского эпителия у большого числа пациентов также показан в нескольких неконтролируемых работах (качество доказательств: высокий уровень).

Публикации последнего времени не дают сведений о степени возможности трансформации метаплазированной слизистой оболочки в нормальный плоский эпителий на любой стадии пищевода Барретта в результате использования криотерапии. Необходимо проведение дальней-

ших длительных исследований (качество доказательств: очень низкий уровень).

ЭРСО является ценным методом диагностики в плане определения стадии неоплазии, а также как лечебная операция, которую следует выполнять в случаях, когда имеется дисплазия в сочетании с видимым неупорядоченным строением слизистой оболочки пищевода Барретта (качество доказательств: высокий уровень).

Значение эзофагэктомии

Большинство больных с дисплазией высокой степени (70—80%) успешно излечиваются с помощью эндоскопической эрадикационной терапии. Эзофагэктомия является альтернативным методом помощи пациентам этой группы, тем не менее последние данные литературы свидетельствуют о значительно более низкой летальности после применения абляционных методов. Качество доказательств: средний уровень.

До проведения эзофагэктомии у пациентов с дисплазией высокой степени или внутрислизистым раком следует проконсультировать их в хирургических центрах, специализирующихся на лечении этой патологии с локализацией в верхних отделах пищеварительного тракта (качество доказательств: высокий уровень).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. et al.* American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011; 140: e18—e52.
2. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135: 1383—1391, 1391. e1—e5.
3. *Dassopoulos T., Inadomi J.M., Lewis J.D. et al.* The development of clinical guidelines by the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2010; 138: 417—418.

Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов)

Principles of diagnostics, treatment, and observation of patients with precancerous conditions and changes in the stomach (Draft recommendations of the Russian Endoscopic Society for endoscopists, gastroenterologists, therapists, oncologists and surgeons)

Рабочая группа по разработке Российских рекомендаций, основанных на Европейских рекомендациях «Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach (MAPS)»: М. Динис-Рибейро (Порту, Португалия), И.О. Иваников (Москва), В.А. Исаков (Москва), Тору Ито (Канадзава, Япония), С.В. Кашин (Ярославль), М.В. Князев (Москва), М.П. Королев (Санкт-Петербург), Р.О. Куваев (Ярославль), Ю.П. Кувшинов (Москва), Л.В. Кудрявцева (Москва), И.В. Маев (Москва), А.С. Надёжин (Ярославль), А.М. Нечипай (Москва), Е.Л. Никонов (Москва), А.В. Павлов (Ярославль), Б.К. Поддубный (Москва), В.В. Соколов (Москва), Е.Д. Федоров (Москва), А.В. Филин (Санкт-Петербург), П.Л. Щербаков (Москва).

Материал подготовлен к публикации на основе данных отечественной литературы и публикации Европейских рекомендаций в журнале «Endoscopy» [1] инициативной группой в составе: А.А. Гвоздев, М. Динис-Рибейро, Е.Л. Закревская, С.В. Кашин, Р.О. Куваев, А.С. Надёжин, К.В. Пюрвеева. Этот проект может служить основой для последующего широкого обсуждения российскими специалистами с целью выработки практических рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с предраковой патологией желудка.

Gastric cancer is the fourth most common malignancy and the second leading cause of cancer death in the world. In most developed countries, however, rates of stomach cancer have declined dramatically over the past half century due to the changes in the social environment and lower rates of Helicobacter pylori gastritis in Western countries. In Russia the rates remain high in spite of twofold decrease. Early detection of cancer or their precursors may be the only chance to reduce this high mortality. Atrophy, intestinal metaplasia and epithelial dysplasia of the stomach are common and associated with an increased risk for gastric cancer. In the absence of guidelines, there is wide disparity in the management of patients with these premalignant conditions. RES together with ESGE, EHSG, ESP and SPED have therefore combined efforts to develop evidence-based guidelines on the Management of patients with Precancerous conditions and lesions of the Stomach (MAPS). Conventional white light endoscopy sometimes is limited to detecting and accurately differentiating pre-neoplastic gastric conditions and lesions based on gross morphological changes, while new optically based devices such as NBI, HME, AFI and high resolution offer the potential of detecting the very earliest mucosal changes at the microstructural level. In addition, at least four biopsies of the proximal and distal stomach, on lesser and greater curvature, are needed for adequate assessment of premalignant gastric conditions and systems for histopathological staging (e.g. OLGA and OLGIM). The diagnostic algorithm for modern screening upper gastrointestinal endoscopy including main steps of the procedure may be useful for detection and characterization of minute mucosal changes. Noninvasive detection of serum levels of pepsinogens and Helicobacter pylori serology may also be useful for screening of high-risk subjects with preneoplastic conditions. If Helicobacter pylori infection is present, eradication should be offered to prevent high-grade dysplasia or carcinoma. Currently, the use of NSAIDS and COX-2 inhibitors or the use of dietary supplementation with antioxidants (ascorbic acid and β-carotene) are not endorsed as approaches to decrease the risk of progression of gastric precancerous lesions. Patients with dysplasia without a visible endoscopic lesion should be closely followed up, either immediately and 6 to 12 months thereafter, or within 12 months, respectively for those with high-grade or low-grade dysplasia. Those with dysplasia or cancer, within an endoscopic lesion, should undergo staging and resection.

Актуальность

В настоящее время рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и занимает 4-е место в мире в структуре заболеваемости и второе место по смертности от онкологических заболеваний. В течение последних 50 лет заболеваемость и смертность от этой патологии снижаются, особенно в экономически развитых странах. В России по показателям заболеваемости (оба пола) рак желудка устойчиво занимает 3-е ранговое место (8%) после рака кожи с меланомой, трахеи, бронхов, легкого (рис. 1) [2]. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений высокоэффективным диагностическим оборудованием в России рак желудка почти в 70% случаев выявляется в III—IV стадии заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и неблагоприятный прогноз [3]. По мнению М.И. Давыдова, понимание причин и механизмов развития опухолевого процесса, а также определение наиболее эффективных методов диагностики и лечения предопухолевой патологии имеют большое значение для определения всего комплекса противораковых мероприятий [4].

В течение последних 50 лет заболеваемость и смертность от этой патологии снижается, особенно в экономически развитых странах. Это подтверждается и данными российской федеральной онкологической статистики (форма №7) «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями в 2009 г.» (см. таблицу)[2].

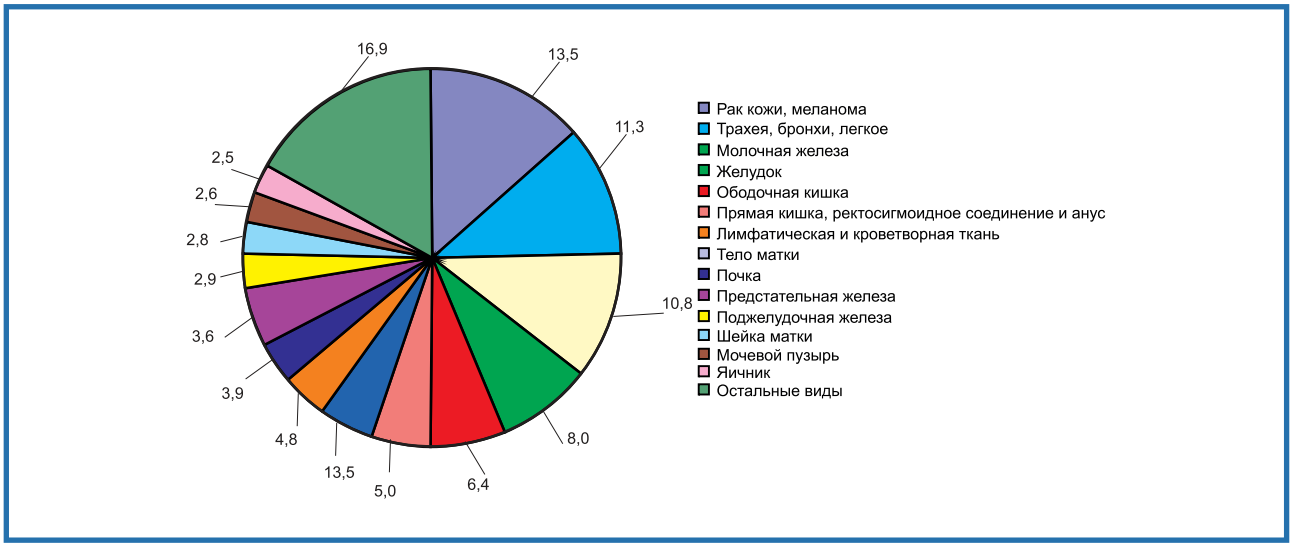


Рис. 1. **Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в России (оба пола) в 2009 г.**

Причинами снижения заболеваемости раком желудка служат улучшение социально-экономических условий, питания, сокращение употребления веществ, оказывающих канцерогенное действие, а также снижение уровня заболеваемости *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом. Менее очевидна связь тенденции к уменьшению заболеваемости и смертности от рака желудка, по мнению И.С. Стилиди, с повышением эффективности лечения и с улучшением результатов диагностики [5]. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений диагностическим оборудованием, развитие и внедрение в повседневную практику новых диагностических методик, доля активно выявленных больных и доля больных, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, остаются достаточно низкими. В настоящее время развитие рака желудка (в первую очередь «кишечного типа» по классификации P. Lauren [6]) рассматривается как многоступенчатый процесс, включающий последовательность изменений слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома [7]. Инфекция *H. pylori* является важным участником формирования этих патологических процессов [8]. Диагностика и своевременная терапия этих предопухолевых состояний и изменений слизистой оболочки желудка приведут к снижению заболеваемости и смертности от рака желудка. Широко обсуждаются возможности диагностики гастритов, в первую очередь атрофических, с применением сывороточных биомаркеров пепсиногена-I (PGI), пепсиногена-II (PGII) и гастрина-17 (G-17).

Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка — гастроскопия — наиболее эффективный в диагностике предопухолевой патологии. В связи с этим вопросы совершенствования эндоскопических методик диагностики, повышения качества эндоскопического исследования остаются по-прежнему в центре внимания широкого круга онкологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов. Современная гастроскопия, проводимая с целью диагностики предраковых изменений и ранних форм рака, предполагает использование всех современных технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров: хромоскопии, узкоспектральной и увеличительной эндоскопии, аутофлуоресцентной эндоскопии. Клиническое применение этих диагностических методик и детальная визуализация даже самых незначительных патологических изменений в желудке возможны только при методичности исследования. Важным условием обеспечения эффективного применения эндоскопических методик, повышающих качество гастроскопии, может стать использование в клинической практике современного диагностического алгоритма, позволяющего улучшить результаты диагностики и повысить распространенность эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов, подлежащих скрининговому обследованию.

Таким образом, основным путем к снижению распространенности рака желудка по-прежнему являются диагностика и своевременная терапия предопухолевой патологии. Однако в отсутствие четких руководств не существует единого подхода к ведению пациентов с предраковыми изменениями.

Коллективом авторов на основе рекомендаций Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группы по изучению *H. pylori* (ESHG), Европейского общества патологов (ESP) и Португальского общества гастроинтестинальной эндоскопии (SPED) по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach — MAPS) был подготовлен проект рекомендаций, посвященных диагностике и ведению пациентов с предопухолевой патологией желудка.

Краткое содержание проекта Рекомендаций

Общепринято мнение о том, что аденокарцинома желудка развивается в патологически измененной слизистой оболочке. Хронический гастрит всегда рассматривали как обязательное звено в цепи процессов, ведущих к раку желудка [9—12]. Эпидемиологические исследования показали, что наибольшему риску развития аденокарциномы желудка подвержены пациенты с хроническим атрофиче-

Динамика заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 1999—2009 гг.

Локализация рака	Год											Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009		
Оба пола («грубые» показатели на 100 000 населения)													
Желудок	33,45	33,22	32,66	32,38	31,40	30,99	30,56	29,43	29,51	28,61	28,41	–1,75	–16,15
Мужчины («грубые» показатели на 100 000 населения)													
Желудок	40,67	40,41	40,09	39,93	38,74	37,85	37,54	35,96	36,19	34,83	34,94	–1,71	–15,84
Женщины («грубые» показатели на 100 000 населения)													
Желудок	27,09	26,89	26,13	25,77	25,02	25,03	24,52	23,78	23,75	23,26	22,80	–1,73	–15,98

ским гастритом, основной причиной развития которого является инфекция *H. pylori*. Морфологическое изучение биоптатов слизистой оболочки желудка у пациентов, проживающих в регионах с высоким риском заболевания раком желудка, позволило определить критерии предопухолевой патологии. Японскими специалистами предложено различать предраковые состояния и предраковые изменения слизистой оболочки желудка. К первым относятся заболевания, которые могут привести к развитию рака (атрофический гастрит с метаплазией, язва и полипы желудка), ко вторым — гистологически доказанные диспластические изменения слизистой оболочки желудка, свидетельствующие о развитии процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака в настоящий момент [13]. Первое понятие клиническое, ассоциированное с повышенным риском заболевания раком желудка, в то время как второе — микроскопическая патология, участки, где рак развивается чаще, чем в нормальных тканях. По данным Л.И. Аруина и В.А. Исакова, длительные наблюдения за пациентами с дисплазией и кишечной метаплазией эпителия желудка позволили предположить, что именно эти патологические изменения слизистой существенно повышают риск развития злокачественного процесса [15]. По мнению А.М. Нечипая, риск развития рака желудка связан с наличием диспластических изменений в метаплазированном эпителии. Диагностика таких очаговых структурных изменений слизистой оболочки желудка — одна из приоритетных задач современной эндоскопии. Обычное эндоскопическое исследование при освещении поверхности слизистой оболочки в белом световом режиме не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предраковые состояния и изменения слизистой оболочки желудка. Поэтому увеличительная хромоэндоскопия и узкоспектральная эндоскопия (как с увеличением изображения, так и без него) должны использоваться при обследовании пациентов этой группы, так как указанные методики улучшают диагностику подобных изменений слизистой оболочки желудка. Для адекватной оценки предраковых заболеваний желудка во время эндоскопического исследования необходимо выполнение биопсии, по меньшей мере, из четырех точек: из антрального отдела и тела желудка по малой и большой кривизне. Система определения гистопатологической стадии («стадирования»; например, OLGA или OLGIM) помогает распределять пациентов в группы с различным риском развития рака желудка. Данные группы включают, прежде всего, больных с распространенными поражениями слизистой оболочки (т.е. атрофией и/или кишечной метаплазией в антральном отделе и теле желудка). Несмотря на малую возможную применимость в практике, по мнению авторов рекомендаций, низкий уровень пепсиногенов в сыворотке крови может быть предиктором предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка, а серологические маркеры инфекции *H. pylori* могут быть использованы для выделения подгрупп пациентов с высоким риском развития рака желудка. Клинические рекомендации не меняются в зависимости от возраста, пола, инфекции *H. pylori* или генетических вариаций, за исключением случаев наследственного семейного рака желудка. Пациентам с большой распространенностью атрофии и/или кишечной метаплазии показано эндоскопическое наблюдение 1 раз в 3 года, хотя необходимы дальнейшие исследования по оценке экономической эффективности такого подхода.

Пациентам с ограниченной атрофией и/или кишечной метаплазией слизистой оболочки антрального отдела желудка наблюдение не обязательно. В случае выявления инфекции *H. pylori* рекомендуется проведение эрадикации с использованием эффективных для России схем лечения как способа предотвращения дальнейшего развития дисплазии высокой степени и раннего рака желудка. В настоящее время использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или пищевых добавок с антиоксидантами (аскорбиновой кислотой и β-каротином) не одобрены в качестве подхода к уменьшению риска прогрессирования предраковых изменений желудка и находятся в стадии изучения. Пациенты с дисплазией без видимого при эндоскопии патологического участка должны быть взяты под интенсивное наблюдение. При дисплазии высокой степени необходимо повторить исследование немедленно и затем через 6 и 12 мес, при дисплазии низкой степени рекомендовано наблюдение в течение 1 года. Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком дисплазии или раннего рака показаны определение стадии процесса и эндоскопическая резекция.

Основные положения документа

Определения и исходы, которые необходимо предотвратить

1. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией должны рассматриваться как группа высокого риска развития рака желудка.

2. При ведении пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией развитие дисплазии высокой степени и инвазивный рак желудка должны быть определены как исходы, которые необходимо предотвратить.

3. Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком дисплазии высокой степени или рака показаны определение стадии процесса и дальнейшее адекватное ведение.

В большинстве случаев развитие так называемой аденокарциномы желудка кишечного типа представляет собой кульминацию последовательности воспаление—метаплазия—дисплазия—рак, известную как каскад Корреа. Канцерогенез рака желудка — это многоступенчатый процесс от нормальной слизистой оболочки через хронический неатрофический гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию до рака желудка [16—18]. Эта модель неоднократно описана в различных исследованиях [19, 20].

1. Предраковые состояния

Атрофия и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка определяют высокий риск развития рака, поскольку создают фон, на котором развивается дисплазия и аденокарцинома желудка кишечного типа [17, 21—23]. Таким образом, хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия рассматриваются как предраковые состояния.

Диагностика и определение стадии *хронического атрофического гастрита* осуществляется по наличию клеток хронического воспаления, включая лимфоциты и плазматические клетки, которые инфильтрируют собственную мышечную пластинку слизистой оболочки, а также по исчезновению нормальных желудочных желез слизистой оболочки [14—16, 24—26]. В теле и своде желудка хроническое воспаление связано с потерей специализированных клеток и, следовательно, со снижением секреторной функции желудка, поэтому степень такой потери желез (атрофии) важно оценивать при морфологическом исследовании, однако уровень согласия между специалистами в этой оценке очень низкий. Соответственно генетическим особенностям организма и факторам внешней среды у разных людей могут развиваться различные фенотипы хронического гастрита:

— локализация воспалительных изменений слизистой оболочки в пределах антрального отдела желудка без атрофии и кишечной метаплазии определяется как диффузный антральный гастрит;

— наличие множественных очагов атрофии слизистой оболочки и/или кишечной метаплазии, включая малую кривизну тела желудка и свод желудка, определяется как мультифокальный атрофический гастрит. Следует отметить, что термин «распространенный» также может быть использован для описания этого фенотипа гастрита, в то время как термин «выраженный» используется для определения степени тяжести в конкретной части.

Таким образом, общее состояние слизистой оболочки желудка должно быть описано с учетом степени тяжести и наличия предраковых изменений. Для хронического гастрита и предраковых изменений разработано несколько классификационных систем. В настоящее время как в клинической практике, так и в научных исследованиях, как правило, используется модифицированная Сиднейская система, объединяющая топографические, морфологические и этиологические данные. Для оценки степени и стадии гастрита применяются модифицированная Сиднейская система, система OLGA (Оперативная система оценки гастрита) и OLGIM (оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии), позволяющие прогнозировать риск развития предраковых изменений. Однако большинство классификаций все еще малоприменимы в клинической практике из-за множества внешних и внутренних ошибок исследователя.

Тем не менее эти системы являются более удобными и простыми по сравнению с другими классификациями атрофии и типов кишечной метаплазии. Кишечная метаплазия может быть разделена на два основных типа: «полная» и «неполная». «Полная» кишечная метаплазия («тонкокишечный тип», или тип I) характеризуется наличием бокаловидных и призматических всасывающих клеток, снижением экспрессии желудочного муцина (MUC1, MUC5AC и MUC6) и экспрессией интестинального муцина MUC2. «Неполная» кишечная метаплазия («тонкотолстокишечный тип», или тип IIA/II, и «толстокишечный тип», или тип IIB/III) характеризуется наличием бокаловидных и цилиндрических невсасывающих клеток, при которой желудочные муцины (MUC1, MUC5AC, и MUC6) экспрессируются совместно с интестинальным муцином MUC2 [27—30]. В классификации Filipe типирование кишечной метаплазии (типы I, II и III) основано на обнаружении сиаломуцинов и сульфомуцинов высокожелезным диамином/альциановым голубым (применение этого метода прекращено вследствие токсичности реагентов). Используемые в настоящее время классификации дополнительно учитывают наличие клеток Панета (полная метаплазия), серповидные изменения архитектоники, снижение дифференцировки, степень уменьшения количества клеток Панета (неполная), а также типы экспрессируемого муцина [30]. Более того, некоторые исследования указывают на положительную корреляцию между

степенью неполной кишечной метаплазии и распространенностью тонкокишечной метаплазии.

В последнее время описана еще одна разновидность метаплазии, обозначаемая как метаплазия, экспрессирующая спазмолитический полипептид (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia — SPEM), которая характеризуется экспрессией белка TFF2 (спазмолитического полипептида) и ассоциирована с развитием атрофии кислотопродуцирующей зоны. Этот тип метаплазии типично развивается в теле и своде желудка и, по-видимому, имеет сходные характеристики с псевдопилорической метаплазией. Метаплазия типа SPEM достоверно связана с хронической инфекцией *H. pylori* и аденокарциномой желудка, и, возможно, представляет собой еще один путь канцерогенеза рака желудка [31].

2. Предраковые изменения

Дисплазия слизистой оболочки представляет собой предпоследнюю стадию канцерогенеза рака желудка, гистологически определяется как однозначно опухолевый эпителий без признаков тканевой инвазии, и, таким образом, является непосредственно предраковым изменением [32]. Дисплазия характеризуется клеточной атипией, отражающей патологическую дифференцировку и дезорганизацию железистых структур [33—36]. Правильная диагностика и определение стадии дисплазии имеют решающее значение, потому что предопределяют риск как злокачественного перерождения, так и развития метахронного рака желудка. На самом деле представленный в различных статьях риск развития рака желудка у пациентов с дисплазией резко различается — от 0 до 73% в год [37—58]. Эти различия, вероятно, можно объяснить наличием разнообразных факторов, среди которых — различия в дизайне исследований и исследуемой популяции, а также в определении и оценки желудочной дисплазии. Известно, что японские и западные (европейские и североамериканские) патоморфологи по-разному определяют дисплазию желудка, которая в некоторых классификациях обозначается как интраэпителиальная неоплазия. Например, в Японии неинвазивное интрамукозное неопластическое образование с клеточной и структурной атипией высокой степени называют «неинвазивной интрамукозной карциномой», в то время как такое же изменение слизистой оболочки большинством западных патоморфологов диагностируется как дисплазия высокой степени [59, 60].

В попытке разрешить проблему различий в терминологии морфологических изменений было разработано несколько систем оценки, такие как Падуйская и Венская классификации и более поздняя классификация ВОЗ. Недавно ВОЗ обновила классификацию дисплазии и интраэпителиальной неоплазии. Вследствие широкого распространения терминов «дисплазия» и «интраэпителиальная неоплазия» (ИЭН), ВОЗ использует эти термины как синонимы (в статье с данного момента будет использоваться термин «дисплазия»). В соответствии с действующей классификацией ВОЗ [61] рассматриваются следующие диагностические категории:

1) отсутствие ИЭН/дисплазии;
2) неопределенная ИЭН/дисплазия;
3) ИЭН низкой степени/дисплазия;
4) ИЭН высокой степени/дисплазия;
5) внутрислизистая инвазивная неоплазия/внутрислизистая карцинома.

В желудке, согласно данному руководству, категория 1 включает хронический атрофический гастрит и кишечную метаплазию. В сомнительных случаях, при невозможности дифференцировать злокачественный и доброкачественный процесс (т.е. реактивный или регенеративный), особенно при взятии и исследовании небольшого количества биопсийного материала, имеющего признаки воспаления, диагноз должен быть неопределенным в плане ИЭН/дисплазии. Эта проблема обычно решается при повторной биопсии, с получением материала из более глубоких слоев (слизистого и частично подслизистого), выполнением множественной биопсии либо после определения возможного этиологического фактора.

ИЭН/дисплазия представляет собой неопластическую пролиферацию эпителия, характеризующуюся различной клеточной и архитектонической атипией, но без убедительных доказательств инвазии. При ИНЭ низкой степени/дисплазии архитектоническая дезорганизация минимальна, цитологически определяется только слабая или умеренная атипия, ядра вытянутые, поляризованные, расположены базально, определяется слабая или умеренная митотическая активность.

При ИНЭ/дисплазии высокой степени опухолевые клетки, как правило, кубические, а не цилиндрические, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, определяются также видимые амфофильные ядрышки, а архитектоническая дезорганизация выражена сильнее, дополнительно определяются многочисленные митозы, часть из которых может быть атипичными. Важно отметить, что ядра часто занимают большую часть клетки, при этом ядерная полярность, как правило, теряется. Большинство пациентов, у которых определяется неоплазия/дисплазия высокой степени, относятся к группе высокого риска развития синхронного инвазивного рака желудка или его быстрого развития [44].

Внутрислизистая инвазивная неоплазия/внутрислизистая карцинома определяется как рак, прорастающий в собственную мышечную пластинку слизистой оболочки и отличается от ИЭН/дисплазии не только развитием фиброза подлежащих слоев, который может быть выражен в минимальной степени или отсутствовать, но и отчетливыми структурными изменениями — выраженной скученностью желез и чрезмерным их ветвлением. Диагноз «интраэпителиальная неоплазия» показывает, что существует повышенный риск лимфатического метастазирования и наличия метастазов в лимфатических узлах. Тем не менее эндоскопические методы позволяют проводить малоинвазивное лечение без хирургической операции, особенно для патологических участков диаметром менее 2 см, имеющих высокую дифференцировку и без вовлечения лимфатических узлов. Руководство по эндоскопическому лечению раннего рака желудка не входит в рамки данной статьи.

Диагностика и определение стадии

I. Эндоскопия

4. Обычное эндоскопическое исследование в белом свете не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предраковые состояния/изменения слизистой оболочки желудка.

5. Увеличительная хромоэндоскопия и узкоспектральная эндоскопия (как с увеличением, так и без него) улучшают диагностику подобных изменений слизистой оболочки желудка.

6. Диагностическая эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта должна включать выполнение биопсии.

Известно несколько исследований, целью которых была оценка возможностей обычного эндоскопического осмотра в белом свете в дифференциальной диагностике *H. pylori*-ассоциированного гастрита, предраковых заболеваний и неизмененной слизистой оболочки желудка. В одном из первых исследований L. Atkins и соавт. пришли к выводу, что корреляция между эндоскопическими находками и гистологическими данными очень слабая [62]. Это было подтверждено в последующем проспективном исследовании, в котором A. Bah и соавт. определили невозможность достоверно диагностировать *H. pylori*-ассоциированный гастрит лишь при помощи обычного эндоскопического осмотра [63]. Только наличие множественных узелков в антральном отделе желудка является единственным эндоскопическим признаком с высокой прогностической ценностью (>90%) положительного результата исследования, т.е. наличия инфекции *H. pylori*, однако данный признак имеется лишь у небольшого числа пациентов с хеликобактерным гастритом [63—66]. Тяжелая атрофия слизистой оболочки может быть предположена в отсутствие желудочных складок и при наличии видимых сосудов, однако эти признаки имеют относительно низкую чувствительность [67]. Очаги кишечной метаплазии могут выглядеть как тонкие белесоватые участки [68], хотя диагностическая значимость как этих, так и других эндоскопических признаков для диагностики кишечной метаплазии остаются неизученными. Таким образом, эти исследования показывают, что обычный эндоскопический осмотр в белом свете не позволяет достоверно диагностировать *H. pylori*-ассоциированный гастрит, атрофию или кишечную метаплазию [62, 64—68].

В настоящее время имеются противоречивые данные относительно диагностической надежности эндоскопического осмотра с использованием новых эндоскопов с высоким разрешением (HRE — high resolution endoscopy). И если в одних исследованиях показана низкая точность этого метода в диагностике воспаления, атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка (особенно у пациентов моложе 50 лет со слабовыраженными изменениями) [69], то в других исследованиях сообщается, напротив, о высокой диагностической точности метода [70]. Однако в дополнение к данным о низкой точности метода эндоскопические находки были также обусловлены низкой воспроизводимостью [71]. Указанные данные свидетельствуют о том, что для правильной диагностики атрофии и кишечной метаплазии нельзя полагаться на эндоскопию в белом свете, даже при применении эндоскопов с высоким разрешением.

Исследования показали, что хромоэндоскопия, особенно в комбинации с увеличением, позволяет эффективно выявлять участки кишечной метаплазии и дисплазии. M. Dinis-Ribeiro и соавт. предложили классификацию для диагностики подобных участков, которая продемонстрировала высокую точность и воспроизводимость результатов [72], что также было подтверждено в других клинических исследованиях [73]. Хромоэндоскопия с использованием других растворов, таких как индигокармин, раствор уксусной кислоты или гематоксилин, также обеспечивала высокую точность диагностики патологических участков, особенно при дисплазии [74, 75]. К примеру, K. Tanaka и соавт. определили, что диагностическая ценность метода при использовании уксусной кислоты даже превосходит данный показатель в случае использования индигокармина [75].

Тем не менее увеличительная эндоскопия с высоким разрешением даже без хромоскопии имеет значительные преимущества перед эндоскопией в белом свете и позволяет с большей точностью диагностировать *H. pylori*-ассоциированный гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию [76, 77]. Несмотря на результаты исследования K. Tanaka и соавт., в котором увеличительная эндоскопия с применением уксусной кислоты демонстрировала лучшие результаты, чем увеличительная эндоскопия без хромоскопии или с использованием раствора индигокармина [75], в настоящее время не проводились сравнительные исследования по оценке точности увеличительной эндоскопии с хромоскопией или без ее применения в диагностике этих изменений.

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что увеличительная эндоскопия с хромоскопией увеличивает точность выявления предраковых заболеваний желудка, однако эта методика удлиняет время эндоскопической процедуры и увеличивает нагрузку на отделение эндоскопии. Кроме того, переносимость исследования пациентом может быть плохой даже в условиях внутривенной седации. Именно поэтому выполнение увеличительной хромоэндоскопии в повседневной клинической практике не рекомендуется, и ее использование должно осуществляться только в специализированных центрах, специалисты которых владеют данной методикой.

Узкоспектральная эндоскопия (narrow band imaging — NBI) — новая оптическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая методика использует преимущества в основном двух световых волн длиной 415 и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны хорошо поглощаются гемоглобином. Это позволяет получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака. Узкоспектральная эндоскопия обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике патологических образований желудка [67—76, 78—87]. Тем не менее нет однозначного мнения о том, какие признаки при узкоспектральной эндоскопии свидетельствуют о предраковой патологии слизистой оболочки желудка. Классификационные системы при применении узкоспектральной эндоскопии в желудке в различных исследованиях отличаются друг от друга, а клинические испытания по оценке воспроизводимости получаемых результатов не проводились. Однако только в двух исследованиях узкоспектральная эндоскопия использовалась без увеличения [86, 87]. Данная методика может применяться в повседневной клинической практике, в отличие от ее комбинации с увеличением, требующей высокого уровня знаний и специальной эндоскопической аппаратуры, которая доступна только в специализированных центрах. Тем не менее узкоспектральная эндоскопия может быть полезна для диагностики различных патологических изменений слизистой оболочки желудка. Однако прежде чем эта технология будет одобрена к широкому применению, необходима разработка простой и удобной классификации, которая должна пройти независимую оценку в крупном многоцентровом проспективном исследовании.

Таким образом, следует использовать наилучший из доступных эндоскопических методов, но необходимо помнить, что в рамках оптимальной диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка диагностическую эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта следует дополнять выполнением биопсии.

II. Выполнение биопсии

7. Атрофия и кишечная метаплазия, как правило, неравномерно распределены по слизистой оболочке желудка. Для правильного определения стадии и классификации предраковых состояний желудка рекомендуется выполнение биопсии, по крайней мере, из четырех произвольных точек двух отделов желудка (по малой и большой кривизне антрального отдела и тела желудка) в отдельные препараты. При выявлении патологических участков рекомендовано выполнение дополнительно отдельной биопсии.

8. Для оценки степени риска развития рака желудка необходимо использовать системы для определения гистопатологической стадии (например, OLGA или OLGIM).

Выполнение биопсии чрезвычайно важно для правильной постановки диагноза при наличии предраковой патологии желудка. Наиболее удобная и распространенная классификация гастритов предложена в модифицированной Сиднейской системе [24]. Данная классификация, в первую очередь, была предназначена для стандартизации формирования направлений на гистопатологическое исследование. Согласно модифицированной версии рекомендовано выполнять произвольную биопсию из 5 точек: 2 — из антрального отдела (3 см от привратника, по большой и по малой кривизне), одной — из области угла желудка и 2 — из тела желудка (по малой кривизне на 4 см проксимальнее угла желудка, и из середины большой кривизны тела желудка). Несмотря на то, что данный протокол взятия биопсии позволяет подтвердить наличие инфекции *H. pylori* и диагностировать хронический гастрит, количество биопсий, необходимых для правильного определения стадии предраковой патологии желудка, является спорным, поскольку чаще всего предраковые изменения имеют мультифокальный характер [88—92]. Мультифокальная природа этих изменений влияет на их выявляемость, а от этого зависит тактика ведения и наблюдения пациентов [16].

В литературе представлены пять доказательных исследований [49, 88—90, 93], проведенных на различных популяциях и посвященных количеству биопсий для точной диагностики гастрита и кишечной метаплазии. H. El-Zimaity и соавт. [90] пришли к выводу, что протокол взятия биопсии, предложенный Сиднейской системой, недостаточен для выявления кишечной метаплазии и может определить лишь обширную атрофию слизистой оболочки тела желудка, поэтому авторы рекомендовали выполнение биопсии как минимум из 8 точек. В то же время J. Guarner и соавт. [89] сообщают о том, что Сиднейские рекомендации по точкам биопсии и их числу были чувствительны для выявления инфекции *H. pylori* и предраковой патологии в районах с высокой распространенностью рака желудка. Значимость выполнения биопсии из области угла желудка в настоящее время остается недостаточно понятной и обусловливает необходимость дополнительных исследований. Несмотря на то что область угла желудка считается зоной повышенного риска развития атрофически-метапластической трансформации [94, 95], в некоторых исследованиях сообщалось, что дополнительная биопсия из угла желудка дает мало информации к той, которая была получена при биопсии из тела и антрального отдела желудка [88, 96]. Однако A. deVries и соавт. [93] в многоцентровом исследовании на популяции с низким риском развития рака желудка определили высокое значение эндоскопического наблюдения пациентов с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка. В данном исследовании использовался стандартизованный протокол взятия биопсии из 12 произвольных точек, а также, при необходимости, дополнительного выполнения биопсии из патологических участков. В исследовании приняли участие 112 пациентов, которым предварительно был установлен гистологический диагноз «кишечная метаплазия» и «дисплазия». Наиболее часто предраковые изменения встречались в области угла желудка (40%), реже — в антральном отделе (35%) и по малой кривизне тела желудка (33%). Биопсии, взятые из произвольных точек по малой кривизне, имели более высокую значимость по сравнению с аналогичными по большой кривизне тела желудка. Протокол биопсии, включающий 7 произвольных точек (3 из антрального отдела желудка, одна из угла желудка, 3 из тела желудка: одна по большой и 2 по малой кривизне) в 97% случаев позволил установить диагноз «кишечная метаплазия», и во всех случаях — дисплазию и ранний рак. Более того, несмотря на небольшое число случаев дисплазии в этом исследовании, было показано, что выполнение биопсии из произвольных точек эффективно в диагностике дисплазии и раннего рака желудка.

Вариабельность протоколов биопсии и полученных результатов зависят от распространенности предраковой патологии верхних отделов пищеварительного тракта в изучаемой популяции. Для точной диагностики предопухолевой и ранней опухолевой патологии в популяции с высоким риском развития рака желудка необходимо меньшее количество точек биопсии по сравнению с популяциями, где этот риск ниже [96—98]. Даже в тех случаях, когда использовался протокол с множественным взятием биопсий, при выборе произвольной точки ошибки были неизбежны, что повлияло на выявление предопухолевых изменений, которые чаще всего имеют очаговый характер [24, 90, 99, 100] и могут быть пропущены при динамическом наблюдении [101]. Тем не менее, чем больше распространенность поражения, тем больше вероятность, что данная патология будет выявлена при регулярном взятии биопсии.

Хотя Сиднейская система и ее модифицированная версия [24] привела к единообразию эндоскопических заключений при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка, ее сложно использовать для оценки риска развития рака желудка. Целью разработки системы OLGA являлась адаптация гистопатологических данных в стандартизированный отчет с указанием информации о состоянии слизистой оболочки желудка (локализация и степень атрофических изменений) и выявление пациентов с высоким риском развития рака желудка [102, 103]. По данным двух перекрестных исследований был сделан вывод, что система OLGA дает адекватную клиническую информацию для выделения субпопуляции пациентов (стадии III/IV пор системе OLGA) с предраковыми изменениями слизистой оболочки и высоким риском развития рака желудка; это позволяет включить их в группу особого наблюдения [104, 105]. Недавно M. Rugge и соавт. [106] представили когорту пациентов с предраковыми состояниями слизистой оболочки желудка, которых они наблюдали в течение 12 лет. Ранний рак был выявлен только у

2 пациентов с стадией III—IV по системе OLGA и высоким риском развития рака желудка (p=0,001; сравнительный риск 18,56). Поскольку система OLGA основана на оценке тяжести и степени атрофии — состояния, относительно которого уровень согласия исследователей был низким [24, 107], L. Capelle и соавт. [108] внедрили модифицированную систему OLGIM, которая основана на кишечной метаплазии, в отношении которой уровень согласия исследователей был выше [97, 109]. Согласие между патоморфологами было умеренным для атрофии ($\varkappa$=0,6) и выше для кишечной метаплазии (K=0,9). При использовании системы OLGIM в группу с высоким риском развития рака желудка (стадия III и IV) было включено меньше пациентов. По крайней мере теоретически этот подход имеет дополнительное преимущество, поскольку при использовании системы OLGIM в группу наблюдения попадет меньше пациентов с исследуемой патологией. Однако для оценки степени сложности и воспроизводимости этих классификационных систем необходимо проведение дополнительных исследований в различных эпидемиологических группах [105].

Тем не менее существует два высококачественных когортных исследования [106, 108], в которых предлагается выполнение биопсии из тела желудка для выявления пациентов с тяжелыми атрофическими изменениями, а именно, с обширной атрофией и/или кишечной метаплазией и пациентов с высоким риском развития дисплазии и/или рака. Более того, в других доказательных исследованиях случай—контроль сообщается, что минимум 4 и максимум 8 точек биопсии необходимы для правильного определения стадии и/или наблюдения [88—90, 93, 94]. На основании этого исследовательская группа пришла к выводу, что следует выполнять биопсию, по крайней мере, из 2 точек в антральном отделе желудка (по большой и малой кривизне) и 2 точек в теле желудка (по большой или малой кривизне) для точного выявления пациентов с атрофией и/или кишечной метаплазии.

III. Неинвазивная диагностика

9. Уровень пепсиногенов в сыворотке крови позволяет прогнозировать распространенный атрофический гастрит.

10. У пациентов с низким уровнем пепсиногенов рекомендовано проведение серологической диагностики *H. pylori* для дальнейшего выявления субъектов с высоким риском развития рака желудка.

При электрофорезе из ткани желудка можно выделить 7 различных изоформ предшественников пепсина. Первые 5 составляют группу PGI, оставшиеся 2 образуют группу PGII. PGI синтезируются исключительно в главных клетках дна и тела желудка. В отличие от них, PGII равномерно секретируются железами всего желудка, а также частично бруннеровыми железами в дистальных отделах двенадцатиперстной кишки. Большинство пепсиногенов секретируется в просвет желудка, где они метаболизируются в активный пепсин. Концентрация PGI в сыворотке крови здорового человека приблизительно в 6 раз выше, чем PGII. При атрофическом гастрите с поражением тела желудка уровень PGI в сыворотке крови уменьшается, тогда как уровень PGII остается прежним или уменьшается незначительно. Уровень в сыворотке уровни PGI или отношение PGI/PGII отражает с высокой степенью надежности количество главных клеток и количество желез в области тела желудка. Пропорционально тяжести атрофического гастрита тела желудка уменьшается уровень PGI или отношение PGI/PGII.

Сравнению уровня пепсиногенов сыворотки крови и изменений в слизистой оболочке желудка по результатам эндоскопического исследования с выполнением биопсии посвящено большое количество исследований, проведенных в разных странах и популяциях с использованием различных показателей отсечения. Представление результатов в виде уровней чувствительности и специфичности, различий по средним уровням пепсиногена в сыворотке крови, корреляций или отношений шансов делают сложным сравнение или обобщение данных этих исследований. В метаанализе 42 исследований (27 популяционных исследований (296 553 человек) и 15 выборочных популяционных исследований (4385 пациентов), опубликованном в 2004 г., M. Dinis-Ribeiro и соавт. [110] попытались определить наилучший уровень отсечения для диагностики дисплазии. При сочетании PGI <50 нг/мл и отношения PGI/PGII <3,0 достигнуты наилучшие результаты с чувствительностью 65%, специфичностью 74—85% и прогностической ценностью отрицательного результата >95%. В большинстве исследований по сравнению уровня пепсиногена в сыворотке крови и гистологической оценки слизистой оболочки желудка проводилось скрининговое обследование населения для выбора пациентов с высоким риском рака желудка. Обычно в этих исследованиях гастроэнтеролог и патоморфолог не знали результаты обследования пациентов и предоставляли свои заключения одновременно, независимо друг от друга. Если результатом исследования была оценка распространенности атрофии слизистой оболочки в теле желудка, то чувствительность и специфичность варьировали в пределах 9,4—92,3 и 9,9—100% соответственно [111—115]. Однако, если результаты представлялись в другой форме, то при распространенной атрофии выявлялись статистически значимо более низкие средние уровни пепсиногена в сыворотке крови [115—119] и строгая корреляция между выраженностью атрофии и уровнями пепсиногена в сыворотке крови [117, 120, 121] при высоком отношении шансов. Все эти характеристики являются многообещающими в оценке прогрессирования атрофии в теле желудка [117, 122, 123]. Если результатом исследования были выявление и оценка распространенности кишечной метаплазии, то чувствительность составила 15—75%, а специфичность — 92,2—97,8 [112, 124], при статистически значимых отношениях шансов [122, 123, 125].

Если результатом исследования было обнаружение дисплазии/рака желудка, то в некоторых хорошо спланированных когортных исследованиях, исследованиях случай—контроль и сериях клинических случаев было найдено большое число больных, которых наблюдали в течение многих лет. Наилучшие доказательства риска, связанного с развитием предраковых заболеваний желудка, могут быть получены в хорошо организованных когортных исследованиях, предпочтительно с длительным периодом наблюдения, включающие большое число пациентов, с малым числом выбывших из-под наблюдения. По крайней мере, 6 когортных исследований, результаты которых опубликованы до настоящего времени, соответствуют этим критериям. H. Watabe и соавт. [126] провели когортное исследование с участием 6983 пациентов в течение 4,7 года и обнаружили, что у инфицированных *H. pylori* пациентов с уровнем PGI <70 нг/мл и отношением PGI/PGII <3,0 отношение риска (ОР) развития рака желудка составило 6,0 (2,4—14,5); в отсутствия инфекции *H. pylori* у пациентов с аналогичным уровнем пепсиногенов ОР

возрастало до 8,2 (3,2—21,5). В исследовании Y. Yamaji и соавт. [127] с участием 6158 пациентов, наблюдавшихся в течение 4,7 года, ОР развития рака желудка составило 6,2 (2,9—13,0), тогда как в исследовании K. Yanaoka и соавт. [128, 129] с участием 5209 пациентов, наблюдавшихся в течение 10 лет, этот показатель достигал 2,77 (1,46—5,26). H. Ohata и соавт. [130] исследовали когорту из 4655 пациентов в течение 7,7 года после забора сыворотки крови для определения пепсиногенов и антител к инфекции *H. pylori,* и пришли к выводу, что у *H. pylori*-позитивных пациентов с выявленным по пепсиногеновому профилю хроническим атрофическим гастритом ОР достигало 14,85 (1,96—107,7), в то время как у *H. pylori*-негативных пациентов с тяжелым хроническим атрофическим гастритом этот показатель увеличился до 61,85 (5,6—682,64). Y. Oishi и соавт. [131] наблюдали 2466 пациентов в течение 12 лет и обнаружили, что при уровне PGI <70 нг/мл и отношении PGI/PGII <3,0 ОР развития рака желудка составило 3,42 (1,92—6,11), а при уровне PGI <30 нг/мл и отношении PGI/PGII <2,0—4,43 (2,18—7,82). Наконец, M. Dinis-Ribeiro и соавт. в когорте из 100 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет, показали, что сочетание неполной кишечной метаплазии и PGI/PGII <3 было четко связано с прогрессированием дисплазии, а ОР для них составило 13,9 (1,6—122,1) по сравнению с пациентами, имевшими только хронический атрофический гастрит или полную кишечную метаплазию [132].

В части этих исследований также оценивалось наличие инфекции *H. pylori* и было обнаружено, что наиболее распространенные и тяжелые случаи атрофического гастрита, выявленные по оценке пепсиногенового профиля, в сочетании с отсутствием антител к *H. pylori*, (возможно, из-за спонтанного исчезновения антител *H. pylori*), были связаны с гораздо большей прогрессией дисплазии и рака. ОР развития тяжелого атрофического *H. pylori*-негативного гастрита к менее выраженному атрофическому *H. pylori*-позитивному гастриту составило 8,2 (3,2—21,5) против 6,0 в исследовании H. Watabe и соавт. [126], 131,98 (11,95—1457,36) против 2,77 в исследовании K. Yanaoka и соавт. [128, 129] и 61,85 (5,6—682,64) против 14,85 в работе H. Ohata и соавт. [130]. Y. Yamaji и соавт. также обнаружили повышенную заболеваемость раком желудка для *H. pylori*-позитивных случаев с незначительно выраженной атрофией, который составил 0,37% случаев в год, и более высокий — до 0,53% случаев в год при тяжелом *H. pylori*-негативном атрофическом гастрите [127].

По вопросу о приемлемости обследования для пациентов K. Miki и соавт. провели серологический скрининг в группе из 101 892 пациентов. В результате по показаниям было выполнено 21 178 гастроскопий, из которых 13 789 были эффективны (65,5%): в 125 случаях диагностирован рак, в 80% из них на ранней стадии [133]. В нескольких исследованиях случай—контроль, сравнивающих больных раком желудка и здоровых лиц контрольной группы и включающих от 84 до 511 случаев, обнаружена статистически значимая корреляция для рака, варьируя от 2,24—12,0 при уровне PGI <50 нг/мл; 2,78—10,92 для PGI/PGII <3 [134—150]. Чувствительность и специфичность серологического метода в диагностике рака желудка, по данным исследований, составила 66,7—84,6 и 73,5—81,5% соответственно [151—153]. У этих пациентов уровни пепсиногена были более низкими, чем у пациентов без рака желудка [116, 117, 154], и отмечалась положительная корреляция с низким отношением PGI/PGII [155]. Сравнительные исследования уровней пепсиногена с данными рентгенологического исследования желудка привели к выводу, что прогностическая ценность положительного результата исследования была выше для уровней пепсиногена (1,4% против 0,8%), особенно у пациентов моложе 50 лет [156, 157]. Однако большинство исследований было проведено в Японии, поэтому методологические и популяционные различия могут обусловить необходимость корректировки уровня отсечения. Следовательно, наиболее низкий уровень экспрессии пепсиногенов предпочтителен в качестве окончательного отсекающего значения.

IV. Дополнительные диагностические факторы

11. Семейный анамнез рака желудка должен быть принят во внимание при наблюдении пациентов с предраковыми состояниями.

12. Несмотря на проведенные исследования, посвященные оценке возраста, пола, факторов вирулентности *H. pylori*, а также генетических вариаций, нельзя рекомендовать индивидуальные программы наблюдения и диагностики на основе этих факторов.

Известно, что до 10% случаев рака желудка имеют семейное наследование. Из них только в 1—3% случаев вертикально наследуются семейные синдромы, такие как наследственный диффузный рак желудка [158, 159], синдром Lynch [160, 161], синдром Petz—Jeghers [162, 163] и семейный аденоматозный полипоз [164], в которых риск развития рака желудка четко определен. Однако значимость семейного анамнеза рака желудка для формирования программ наблюдения не установлена. Наличие родственников первой линии родства, больных раком желудка, является фактором риска развития рака желудка с ОР, варьирующим от 2 до 10 в зависимости от географического региона и этнической принадлежности [165]. Согласно результатам большого исследования, проведенного в Турции, при наличии братьев или сестер, больных раком желудка, ОР составляет 10,1, хотя эти результаты не были скорректированы по отношению к факторам окружающей среды [166]. Другие Европейские (ОР 1,8—3,5), Американские (ОР 2,2) и Азиатские (ОР 1,5—9,9) исследования случай—контроль показали, что семейный анамнез рака желудка является важным фактором риска [167—174]. Важно отметить, что корректировка с учетом факторов окружающей среды не влияет на показатель риска. Интересно, что в случае кишечного типа рака желудка по Lauren его ассоциация с семейным анамнезом намного сильнее, чем в случае с диффузным типом рака желудка [172, 175]. Считается, что семейная предрасположенность к развитию рака желудка обусловлена наследственной восприимчивостью, факторами окружающей среды, образом жизни и их комбинацией в различных популяциях. Недавний метаанализ 11 исследований, проведенный T. Rokkas и соавт. [176], был посвящен инфекции *H. pylori* и распространенности предопухолевых состояний/изменений слизистой оболочки желудка у пациентов, имеющих родственников первой линии, больных раком желудка. При анализе 1500 пациентов основной группы и 2638 пациентов контрольной группы ОР для случаев с *H. pylori*-ассоциированным гастритом составило 1,93 (95% ДИ от 1,41 до 2,61), 2,20 (95% ДИ от 1,27 до 3,82) для атрофии и 1,98 (95% ДИ от 1,36 до 2,88) для кишечной метаплазии. Все эти данные свидетельствуют, что у пациентов с родственниками первой линии, больных раком желудка, отмечается высокая распространенность инфекции *H. pylori* и предопухолевых состояний/изменений слизистой обо-

лочки, а также повышенный риск развития рака желудка. Однако в проведенных исследованиях не изучалась возможность более быстрой прогрессии предопухолевых состояний пациентов, имеющих родственников, больных раком желудка, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, взаимодействие генетических особенностей пациента с окружающей средой оказывает мультифакторное влияние на поэтапное прогрессирование изменений слизистой оболочки желудка от неатрофического гастрита к атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и, в итоге, к раку желудка.

Инфекция *H. pylori* играет ключевую роль в этом процессе, и в 1994 г. она была признана ВОЗ канцерогеном первого порядка [177]. Считается, что вирулентные штаммы при влиянии на генетически восприимчивый макроорганизм вызывают более тяжелое хроническое воспаление и быстрое прогрессирование до рака желудка, по крайней мере, для рака кишечного типа по Lauren [178—180]. Различные штаммы *H. pylori* имеют разный канцерогенный потенциал. Так, известно, что штаммы, имеющие фактор вирулентности CagA, вызывают более выраженное воспаление в желудке. Метаанализ 16 исследований случай—контроль показал, что CagA-положительные штаммы *H. pylori* увеличивают риск развития рака желудка в 1,64 раза [181]. Другие бактериальные факторы вирулентности, такие как формы CagA, кодирующие множественные сегменты EPIYA типа C, и штаммы, имеющие сигнальную область VacA типа s1 и срединную область VacA типа m1 [182], также увеличивают риск развития рака желудка. Тем не менее в настоящее время нет исследований, посвященных клинической значимости генотипирования *H. pylori* для ведения и наблюдения пациентов с предопухолевыми стояниями/изменениями.

Другим направлением клинических исследований является изучение роли наследственности и генетических вариаций, а также их вовлечение в канцерогенез рака желудка, хотя их значимость не была достоверно установлена. В последние годы широко изучается влияние генетического полиморфизма интерлейкина на риск развития рака желудка. Наилучшим образом описаны гены, играющие важную роль в воспалительном ответе на инфекцию *H. pylori* и индукции воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, приводящего к атрофии с дальнейшим прогрессированием до рака желудка. В частности, к ним относятся гены, кодирующие IL-1B, антагонисты рецепторов IL-1 (IL-1RN), IL-8, IL-10 и TNF-α. В одном из первых исследований, проведенных E. El-Omar и соавт. [183], указывается на связь повышенного риска развития рака желудка и некоторых генотипов интерлейкина-1: IL-1B-511T, IL-1B-31T и антагониста рецепторов IL-1 типа 2*/2* с отношением шансов 2,5, 2,6 и 3,7 соответственно для развития рака желудка среди гомозиготных носителей этих аллелей по сравнению с лицами, не имеющими указанные гены. Результаты последующих исследований были противоречивыми вследствие вариаций распространенности аллелей в различных этнических группах, типах опухоли и ее локализации, наличия инфекции *H. pylori*, методологии и качества исследований [184, 185]. По результатам 3 больших метаанализов была продемонстрирована связь IL-1B IL-1RN*2 с развитием рака у лиц европеоидной расы, в отличие от азиатской [186—189], хотя результаты другого метаанализа не подтвердили такую ассоциацию ни у одной из этих рас [189]. Согласно данным другого метаанализа [185] высокий риск развития рака желудка связан с носительством IL-1RN*2, однако это справедливо для неазиатской популяции пациентов и в отношении только дистального рака желудка. Причем, если анализ ограничить исследованиями высокого качества и сравнительными исследованиями с *H. pylori*-позитивными случаями (в сравнении с контрольной группой), то выявляется достоверная связь с носительством данного гена и его гомозиготным статусом. Относительно популяции стран Азии в исследованиях высокого качества выявляется снижение риска развития рака у носителей IL-1B-31C. Согласно результатам недавнего метаанализа лица европеоидной расы, являющиеся носителями TNF-α-308A, имеют высокий риск развития рака желудка [190]. Таким образом, в настоящее время такая неоднородность результатов исследований делает затруднительным интеграцию этих данных в рекомендации для ежедневной клинической практики.

Наблюдение

1. Дисплазия

13. Пациентам с дисплазией низкой степени, в отсутствие видимого при эндоскопии патологического участка, показано наблюдение в течение 1 года после установления диагноза. В случае наличия видимого при эндоскопии патологического участка показана эндоскопическая резекция для получения более точного гистологического диагноза.

14. В случае наличия дисплазии высокой степени в отсутствие эндоскопически видимого патологического участка в срочном порядке показано повторное эндоскопическое исследование с выполнением множественной биопсии и дальнейшее наблюдение с интервалом 6—12 мес.

Как уже отмечалось, между исследованиями, выполненными в Европе и Азии, существуют большие различия по уровню прогрессирования тяжелой дисплазии до рака. В Китае проведено крупное проспективное исследование с участием 546 пациентов с дисплазией: в течение 5-летнего наблюдения уровень прогрессирования до рака желудка составлял 0,6% в год для дисплазии низкой степени и 1,4% для дисплазии высокой степени [42]. В крупнейшем западном исследовании с участием 7616 пациентов с легкой и умеренной дисплазией и 562 пациентов с тяжелой дисплазией при наблюдении в течение 5 лет ежегодная заболеваемость раком желудка составила 0,6% при слабой и умеренной дисплазии и 6% при тяжелой дисплазии [38].

Большинство пациентов, у которых имеется патологический участок слизистой оболочки желудка, верифицированный как дисплазия высокой степени, находятся в группе высокого риска наличия синхронного инвазивного рака или его быстрого развития [44]. В группе с предраковыми новообразованиями желудка примерно у 25% пациентов с дисплазией высокой степени в течение года наблюдения был поставлен диагноз рака желудка [38]. Это предполагает, что пациентам в короткий период после выявления дисплазии высокой степени необходимо повторное эндоскопическое исследование с забором материала для гистологической верификации, а в случае обнаружения эндоскопически видимого патологического участка показана эндоскопическая или хирургическая резекция этого образования [55, 191—193].

Риск развития рака желудка у пациентов с дисплазией низкой степени, по одним данным, аналогичный, а по некоторым — значительно выше, чем риск развития рака после удаления аденомы толстой кишки, в зонах цилиндроклеточной метаплазии у пациентов с пищеводом Бар-

рета или у больных с длительным течением воспалительных заболеваний кишки [194—196]. По сравнению с пациентами с дисплазией высокой степени риск развития инвазивного рака желудка на 7% меньше у таковых с дисплазией низкой степени (95% ДИ от 6 до 8%) [38, 39, 43—47, 52, 53, 55, 197—201].

Таким образом, этим пациентам показано эндоскопическое наблюдение через регулярные интервалы времени, однако экономическая эффективность такого подхода нуждается в дальнейшей оценке. Продолжение наблюдения оправдано в случае, когда повторное эндоскопическое исследование с выполнением множественной биопсии подтверждает наличие дисплазии низкой степени. Если дисплазия низкой степени не подтверждается при повторном исследовании, то длительность дальнейшего наблюдения четко не определена. Большое значение имеет то, что дисплазия низкой или высокой степени может быть представлена не только как видимое при эндоскопическом исследовании приподнятое или углубленное образование [44, 196], но и как плоский участок, а также иметь малые размеры и мультифокальное распределение [17]. Поэтому даже фактическое или предположительное исчезновение дисплазии по данным повторных эндоскопических исследований с выполнением множественной биопсии не исключает возможности возникновения инвазивного рака желудка [47, 54, 192, 200].

Тем не менее у пациентов с очаговыми структурными изменениями слизистой оболочки желудка с дисплазией низкой степени обосновано проведение эндоскопического наблюдения в экспертном эндоскопическом центре с использованием современных эндоскопических оптических технологий диагностики и лечения [43, 47, 197, 201], вплоть до выполнения эндоскопической резекции в наиболее трудных случаях [188, 198, 202]. В действительности гистологический диагноз дисплазии низкой степени, установленный при выполнении стандартной (с использованием биопсийных щипцов) биопсии из видимого патологического участка, может быть изменен на диагноз дисплазии высокой степени и даже аденокарциномы после эндоскопической резекции этого участка [203, 204]. По данным корейского исследования, в 19% случаев диагноз дисплазии низкой степени, поставленный по результатам щипцовой биопсии, был изменен на более неблагоприятный после выполнения эндоскопической резекции [204]. Однако данные крупных исследований об уровне прогрессии дисплазии легкой степени входят в противоречие с представленными данными. Более того, в 3—5% случаев рака желудка, диагностированного при помощи щипцовой биопсии, диагноз не подтверждался после выполнения эндоскопической резекции [204, 205]. Тем не менее, эндоскопическая резекция показана пациентам с визуально определяемым участком дисплазии низкой степени для получения более точного гистологического диагноза.

2. Атрофия и кишечная метаплазия

15. Эндоскопическое наблюдение показано пациентам с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией (например, атрофия и/или кишечная метаплазия антрального отдела и тела желудка).

16. Пациентам с распространенной атрофией и/или кишечной метаплазией следует проходить контрольный осмотр каждые 3 года после установления диагноза.

17. В настоящее время нет доказательных данных, чтобы рекомендовать наблюдение пациентам с легкой и умеренной атрофией/кишечной метаплазией слизистой оболочки, ограниченной только антральным отделом желудка.

Поскольку раннее выявление рака желудка увеличивает выживаемость, наблюдение за пациентами с предраковыми изменениями желудка является важной задачей. В ряде исследований изучался риск развития рака желудка у пациентов с предраковой патологией желудка. У пациентов с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией риск развития рака желудка составлял 0—1,8 и 0—10% случаев в год соответственно. В целом риск развития рака желудка слишком мал, чтобы оправдать эндоскопическое наблюдение у всех пациентов с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией. Таким образом, необходимо определить дополнительные факторы риска рака желудка у больных данной категории.

Во-первых, распределение кишечной метаплазии по отделам желудка и ее распространенность были определены как один из важных факторов риска развития рака желудка. Атрофический гастрит, как правило, имеет тенденцию к диффузному распространению, а кишечная метаплазия обычно представлена мультифокальными очагами [54]. В ряде исследований продемонстрировано, что риск развития рака желудка возрастает у больных с распространенным поражением желудка [206—209]. Были определены две формы распространенной кишечной метаплазии. Первая — распространение по каналу желудка или по так называемым транзиторным зонам, при которой кишечная метаплазия определяется по малой кривизне желудка от кардии до привратника и особенно часто встречается в «транзиторных зонах» (граница кардии и тела желудка, граница тела желудка и антрального отдела). Второе — диффузное распространение, при котором слизистая оболочка желудка диффузно заменена кишечной метаплазией, за исключением области дна желудка [210]. При этих топографических формах распространения кишечной метаплазии риск развития рака желудка значительно повышен (ОР 5,7 при 95% ДИ от 1,3 до 26 и ОР 12,2 при 95% ДИ от 2,0 до 72,9 соответственно).

Для определения степени распространенности атрофического гастрита и кишечной метаплазии используются 3 метода*:

а) эндоскопическая оценка;

б) гистологическая оценка полученного при биопсии материала;

в) серологический метод.

В странах Азии наличие и степень распространенности предраковых изменений желудка часто определяются при эндоскопическом исследовании. Для оценки распространенности атрофии слизистой оболочки обычно используется классификация A. Kimura [211]. Однако этот метод требует от специалиста большого опыта, поэтому дополнительно для оценки распространенности атрофии и ее распределения по отделам желудка может использоваться биопсия слизистой оболочки. При гистологическом исследовании материала, полученного при биопсии, тяжесть атрофического гастрита и кишечной метаплазии оценивается в соответствии с Сиднейской системой. Как

*Клинические примеры (рис. 2—5) применения новых оптических технологий эндоскопической диагностики предопухолевой патологии желудка см. в *Приложении*.

было определено в системах OLGA и OLGIM, и распространенность, и тяжесть атрофического гастрита и кишечной метаплазии, по данным биоптатов, являются факторами риска развития рака желудка. Наконец, серологическое тестирование на пепсиногены, G-17 и антитела к *H. pylori* имеют большое значение в определении степени распространенности атрофического гастрита. Серологический метод позволяет выявить лиц с повышенным риском развития дисплазии и рака желудка, и в настоящее время этот метод уже успешно используется в большинстве японских программ скрининга рака желудка для выявления пациентов, которым в последующем необходимо наблюдение [110].

Во-вторых, пациенты с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка имеют повышенный риск развития предраковой патологии и рака желудка. При атрофическом гастрите у этих пациентов риск примерно в 7 раз выше, чем в контрольной группе [183].

В-третьих, тип кишечной метаплазии также является фактором риска рака желудка. В ряде исследований III тип или неполная кишечная метаплазия была связана с повышенным риском развития рака желудка [29, 212, 213]. Однако эти наблюдения не были подтверждены в других исследованиях [214, 215]. Таким образом, определение подтипов кишечной метаплазии не рекомендуется для клинической практики.

Терапия

1. Helicobacter pylori

18. Эрадикация *H. pylori* способствует излечению хронического неатрофического гастрита и может привести к частичной регрессии атрофического гастрита.

19. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с кишечной метаплазией не приводит к обратному развитию кишечной метаплазии, но рекомендуется как мера, способная замедлить прогрессирование до неоплазии.

20. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с ранее диагностированной неоплазией после эндоскопического или хирургического лечения.

Эрадикация *H. pylori* демонстрирует профилактический эффект в отношении развития рака желудка на моделях грызунов [216—218]. Однако исследования результатов эрадикации *H. pylori* у человека показали менее надежные результаты. Безусловно, эрадикация *H. pylori* приводит к излечению гастрита, но это не совсем справедливо в отношении атрофии и кишечной метаплазии.

Недавние рандомизированные исследования и метаанализы показали, что на ранних стадиях заболевания, таких как хронический гастрит и атрофия слизистой оболочки желудка без метаплазии, эрадикация *H. pylori* заметно улучшает гистологическое состояние слизистой оболочки желудка до нормальной [219, 220]. Результаты другого систематического обзора также продемонстрировали, что атрофический гастрит может регрессировать в течение 1—2 лет после эрадикации *H. pylori* [221].

Однако результаты более позднего метаанализа показали, что атрофия может быть обратима в большей степени в теле желудка, чем в антральном отделе [222]. Вероятность обратного развития атрофии желудочного эпителия, как представляется, зависит от степени распространенности и топографической локализации атрофии [222], однако до сих пор неизвестно, как эффект эрадикации *H. pylori* меняется в зависимости от локализации и распространенности атрофии.

В отличие от гастрита и атрофии, влияние эрадикации *H. pylori* на кишечную метаплазию слизистой оболочки желудка является спорным. Некоторые авторы полностью опровергают предположение об обратимости кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori* [223, 224]. Известно, что метаплазированный эпителий колонизируется меньшим числом *H. pylori*, а это может влиять на ограничение положительных результатов эрадикации. Согласно результатам двух метаанализов, после эрадикации *H. pylori* существенное уменьшение кишечной метаплазии не определяется [220, 222]. Тем не менее, в рандомизированном исследовании со сроком наблюдения 6 лет P. Correa и соавт. показали, что у пациентов с предопухолевыми изменениями слизистой оболочки желудка эффективная эрадикация *H. pylori* и включение в рацион антиоксидантов могут повлиять на течение предопухолевого процесса, в основном за счет увеличения скорости регрессии предраковой патологии, в том числе кишечной метаплазии [225]. Данная регрессия атрофии и кишечной метаплазии была подтверждена после 12 лет наблюдения [226]. Тем не менее, еще предстоит доказать, снижает ли эрадикация риск развития рака на этих стадиях.

По данным крупных рандомизированных исследований, проведенных в Китае, эрадикация *H. pylori* не привела к значительному снижению заболеваемости раком желудка [227]. Однако в этом же исследовании, где рассматривались только группы больных без предраковых состояний, риск развития рака в течение 7,5 года был сокращен после эрадикации *H. pylori* (0 случаев против 6 случаев; p=0,02). Результаты последующего метаанализа, включающего 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования со сроком наблюдения 5—12 лет, не показали достоверной пользы эрадикационной терапии в профилактике рака желудка. Результаты дальнейшего анализа, включающего нерандомизированные исследования с наблюдением в течение 3—8,5 года, указывают на значительное снижение заболеваемости раком после эрадикации *H. pylori* [228]. Те же авторы недавно обновили метаанализ, и в обобщенном анализе 6 исследований с общим числом участников 6695 и сроком наблюдением от 4 до 10 лет, относительный риск развития рака желудка после эрадикации *H. pylori* составил 0,65 (95% ДИ от 0,43 до 0,98) [229]. Авторы сделали вывод о том, что эрадикация *H. pylori*, возможно, и уменьшает риск развития рака желудка, однако это справедливо только для части случаев, вероятно, на ранних стадиях гастрита (без атрофии) [228, 229]. Результаты последующего систематического обзора показали, что существует достаточное количество доказательств важной роли эрадикации *H. pylori* в профилактике рака желудка у больных с хроническим неатрофическим гастритом и атрофическим гастритом [221]. Данные крупного проспективного исследования (средний период наблюдения составил 9,4 года) также свидетельствовали, что эрадикация *H. pylori* до развития кишечной метаплазии, вероятно, более эффективна в снижении заболеваемости раком желудка [230].

Более того, результаты 4 проспективных исследований (наблюдение в течение 3—8,5 года), оценивающих влияние эрадикации *H. pylori* у пациентов с предраковыми изменениями на вероятность развития рака желудка как

конечной точки, не показали значимое снижение риска развития рака [226, 227, 231, 232]. Данные нерандомизированного проспективного исследования (период наблюдения 8,6 года) также продемонстрировали статистически значимое снижение риска развития рака желудка после успешной эрадикации *H. pylori* по сравнению с пациентами с персистирующей инфекцией *H. pylori* [233]. Тем не менее в той же когорте исследуемых пациентов после 14 лет наблюдения определялось развитие рака у *H. pylori*-негативных пациентов, что свидетельствует о возможном развитии рака даже после успешного лечения этой инфекции [234]. В то же время в исследованиях с участием пациентов, которым ранее была выполнена эндоскопическая резекция рака желудка (большинство пациентов с обширным распространением кишечной метаплазией), за короткий период наблюдения (3 года) риск заболевания раком значительно снизился после успешной эрадикации *H. pylori* [235, 236].

Действительно, эрадикация *H. pylori* уменьшает прогрессирование кишечной метаплазии [231, 237, 238], однако даже после успешного лечения рак желудка может развиться вследствие фонового влияния кишечной метаплазии окружающей слизистой оболочки [230, 234]. Таким образом, в настоящее время нет доказательных данных относительно того, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка у пациентов с обширным распространением кишечной метаплазии, хотя есть некоторые свидетельства замедления ее прогрессирования после эрадикации.

Основываясь на этих выводах, группа авторов данного документа пришли к заключению о том, что возможность проведения эрадикации *H. pylori* следует рассматривать в индивидуальном порядке у больных с кишечной метаплазией, принимая во внимание распространенность очагов метаплазии и степень колонизации *H. pylori*.

Эрадикация *H. pylori* рекомендуется в популяции больных раком желудка, которым выполнена субтотальная резекция желудка, в ряде зарубежных стран, в частности в Японии и Европе [239—241]. Действительно, эрадикация *H. pylori* у пациентов с ранее выполненной эндоскопической резекцией опухоли приводит к уменьшению числа новых опухолей и тяжести кишечной метаплазии [236]. Эти результаты были подтверждены в одном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [235]. В этом открытом исследовании участвовали 272 пациента, из которых были сформированы две сопоставимые группы: в первой из них проводилась эрадикация, во второй — нет. В течение 3-летнего наблюдения было выявлено 24 опухоли в группе пациентов, не получавших эрадикационную терапию, и только 9 новых опухолей в группе эрадикации ($p<0,01$). Другое исследование показало, что эрадикация *H. pylori* в популяции высокого риска была экономически эффективной стратегией [242]. Все эти исследования показали такой протективный эффект только в течение короткого промежутка времени (3 года).

В настоящее время данные о влиянии эрадикации *H. pylori* на прогрессирование дисплазии немногочисленны и противоречивы [225, 226, 232]. Большинство доказательств свидетельствует о том, что эрадикация не оказывает никакого значимого влияния на диспластические изменения. Однако у пациентов с дисплазией эрадикация *H. pylori* также может привести к снижению риска развития метахронной опухоли.

Таким образом, пациентам, имеющим в анамнезе рак желудка или дисплазию, настоятельно рекомендуется проведение эрадикации *H. pylori*.

2. Дополнительные меры

21. В настоящее время использование ингибиторов ЦОГ-2 не должно применяться в качестве метода снижения риска прогрессирования предраковой патологии желудка.

22. Использование пищевых добавок с антиоксидантами (аскорбиновая кислота и β-каротин) не является эффективной тактикой лечения, снижающей риск развития и прогрессирования атрофии и кишечной метаплазии.

Метаанализ проведенных исследований показал, что длительное неселективное ингибирование ЦОГ-2 с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может рассматриваться в качестве эффективной химиопрофилактики рака желудка [243, 244]. Доступная информация об эффективности использования ингибиторов ЦОГ-2 для предотвращения прогрессирования предраковой патологии желудка ограничена пятью клиническими исследованиями, проведенными исключительно в азиатских популяциях. В целом, независимо от типа используемого препарата, полученные данные противоречивы. В отличие от хорошо спланированных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований [245], доказательства профилактического эффекта этих лекарственных средств на прогрессирование предраковой патологии получены в исследованиях (гетерогенные популяции: родственники первой линии больных раком желудка, ревматологические больные с жалобами на диспепсию, больные ранним раком желудка и т.д.), не позволяющих в достаточной степени провести достоверное обобщение и интерпретацию данных [246, 247]. Не получено достоверных данных о том, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиб, этодолак и целекоксиб) эффективно относительно регрессии кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori* [245]. K. Yanaoka и соавт. сообщил о более высокой заболеваемости метахронным раком пациентов, которые получали этодолак в суточной дозе 300 мг в течение 4,2 года. В ряде исследований, посвященных исследованию возможностей селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба уменьшить тяжесть предопухолевой патологии желудка после эрадикации *H. pylori,* достигнуто улучшение гистологических характеристик предраковых образований желудка ($p<0,001$, в группе плацебо — 16,1%; $p>0,05$) после 12 нед приема препарата [246]. В исследовании H. Yang [247] доказано, что скорость регрессирования кишечной метаплазии у ревматологических больных с диспепсическими жалобами, постоянно принимавших целекоксиб, была выше, чем у пациентов, не принимавших НПВС (42 и 20% соответственно), однако это справедливо только после проведения эрадикации *H. pylori*.

Таким образом, есть определенные доказательства возможности целекоксиба влиять на регрессирование предраковой патологии желудка, а именно кишечной метаплазии, что может послужить поводом для новых рандомизированных контролируемых исследований с более длительным периодом наблюдения. Кроме того, регулярное использование неселективных НПВС, включая аспирин, было связано с уменьшением риска развития рака желудка, как это наблюдалось в недавнем большом ретроспективном когортном исследовании [248] и метаанализе

[244]. Однако необходимо проведение дальнейших проспективных клинических исследований для точного определения эффектов неселективных ингибиторов ЦОГ в отношении прогрессирования предраковой патологии желудка.

Исследования, посвященные химиопрофилактике предраковой патологии желудка с изучением эффектов антиоксидантных витаминов, проведенные в группах высокого риска развития рака желудка, дали противоречивые результаты. P. Correa и соавт. [225] сообщили, что у пациентов, получавших аскорбиновую кислоту (1 г 2 раза в сутки), β-каротин (30 мг/сут) или антихеликобактерную терапию, отмечен регресс атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии. Однако этот антиоксидантный эффект исчезал через 6 лет в отсутствие приема витаминных добавок, что было отмечено при повторной оценке через 12 лет после начала исследования [226].

В противоположность этим данным, согласно исследованию, проведенному в китайской провинции Linqu, прием витаминных добавок (капсулы по 250 мг аскорбиновой кислоты, 100 МЕ витамина Е и 37,5 мкл селена 2 раза в сутки) в течение 7,2 года не оказал желаемого действия на распространенность предраковой патологии желудка [232]. Сходные результаты получены в исследовании M. Plummer и соавт. [26], которое включало пациентов, рандомизированных в группы приема витаминных добавок (капсулы по 250 мг аскорбиновой кислоты, 200 мг витамина Е, 6 мг β-каротина 3 раза в сутки) и плацебо в течение 3 лет. За период наблюдения не отмечено какой-либо значимой связи между приемом витаминных добавок и прогрессированием/регрессированием предраковой патологии желудка.

Эти исследования были проведены в популяциях с высокой частотой развития рака желудка: в Колумбии, Венесуэле и Китае [225, 232]. Остается неясным, в какой степени эти результаты могут быть экстраполированы на популяции с низкой заболеваемостью раком желудка.

Экономическая эффективность

23. Эрадикация *H. pylori* после выполнения эндоскопической резекции раннего рака желудка является экономически эффективной.

24. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют точно оценить экономическую эффективность наблюдения пациентов с предраковой патологией желудка.

Большинство исследований по оценке экономической эффективности эрадикации *H. pylori* в профилактике рака желудка проведены на моделях популяционного скрининга. Только в нескольких исследованиях рассматривался вопрос наблюдения после случайного диагностированного предракового состояния желудка. В большинстве из этих исследований сравнивали стратегии скрининга и лечения *H. pylori* и полное отсутствие скрининга с точки зрения организации здравоохранения, используя результаты систематических обзоров литературы и проводя анализ чувствительности с результатами, согласующимися с большинством стратегий. Несмотря на то что в исследовании рассматривались популяции с разным риском развития рака желудка, а также использовались разнообразные модели, во всех исследованиях был сделан вывод о том, что скрининг является экономически эффективным по сравнению с его отсутствием [249—261].

Изучая возможность эрадикации *H. pylori* после выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки предраковых образований желудка, D. Shin и соавт. [242] разработали модель Маркова на основе рандомизированного клинического исследования K. Fukase и соавт., посвященную этой проблематике [235]. В указанной модели использовался широкий спектр различных оценок здоровья, полученных из обзоров литературы, а уровень затрат был основан на отчетах корейского министерства здравоохранения. Результаты показали, что эрадикация *H. pylori* была менее затратной, чем ее отсутствие (29 780 долларов США против 30 594 долларов США), а также давало определенные преимущества (средняя продолжительность жизни 13,6 года против 13,55 года). Таким образом, лечение 10 000 пациентов может привести к чистой экономии 814 200 долларов США, при этом будут получены около 50 сохраненных лет жизни. Эта стратегия была доминирующей (менее дорогостоящая и более эффективная) и не позволяла пользоваться обычной системой расчета отношения приращений стоимости к приращению эффективности (incremental cost-effectiveness ratio — ICER). Проводя одно- и трехсторонний анализ чувствительности, авторы подтвердили надежность модели и определили, что эрадикация почти в каждом сценарии экономически оправдана (всегда ниже 3852 долларов США на год сохраненной жизни).

Для исследований по экономической эффективности вторичного наблюдения за случайно выявленными предраковыми образованиями желудка, по данным литературы, были получены противоречивые результаты, в основном из-за разной оценки степени прогрессирования в дисплазию или рак. J. Yeh и соавт. [262] сравнили несколько стратегий — от полного отсутствия наблюдения и лечения до наблюдения с различной частотой и последующим лечением в виде эндоскопической или хирургической резекции. Модель считалась экономически эффективной в случае ее применения для мужчин старше 50 лет с дисплазией, удаленной при эндоскопической резекции с дальнейшим ежегодным наблюдением (значение QALY — Quality-adjusted life years — добавленные годы жизни с поправкой на качество — 39 800 долларов США), но не для пациентов с кишечной метаплазией (значение QALY 544 500 долларов США при наблюдения каждые 10 лет). Используя модель для североамериканского населения, C. Hassan и соавт. [263] определили, что показатель возрастающей экономической эффективности составил около 70 000 долларов США на год сохраненной жизни при ежегодном эндоскопическом исследовании по сравнению с отсутствием наблюдения у пациентов с кишечной метаплазией, в то время как в модели, изучаемой на португальской когорте M. Dinis-Ribeiro и соавт. [132] получили стоимость всего лишь 1868 евро за год жизни с поправкой на качество в протоколе наблюдения, включающем хромоэндоскопию с увеличением и измерение уровня пепсиногенов каждый год.

Такие противоречивые результаты могли возникнуть в результате выбора различных показателей прогрессирования предопухолевых состояний (0—0,012% в год от дисплазии до инвазивного рака у J.M. Yeh [262], 0,18% от кишечной метаплазии до рака у C. Hassan [263] и 12,8—56% от кишечной метаплазии до дисплазии у M. Dinis-Ribeiro [132]), а также различных оценок затрат, включенных в модель (цена эндоскопического исследования 871 доллар

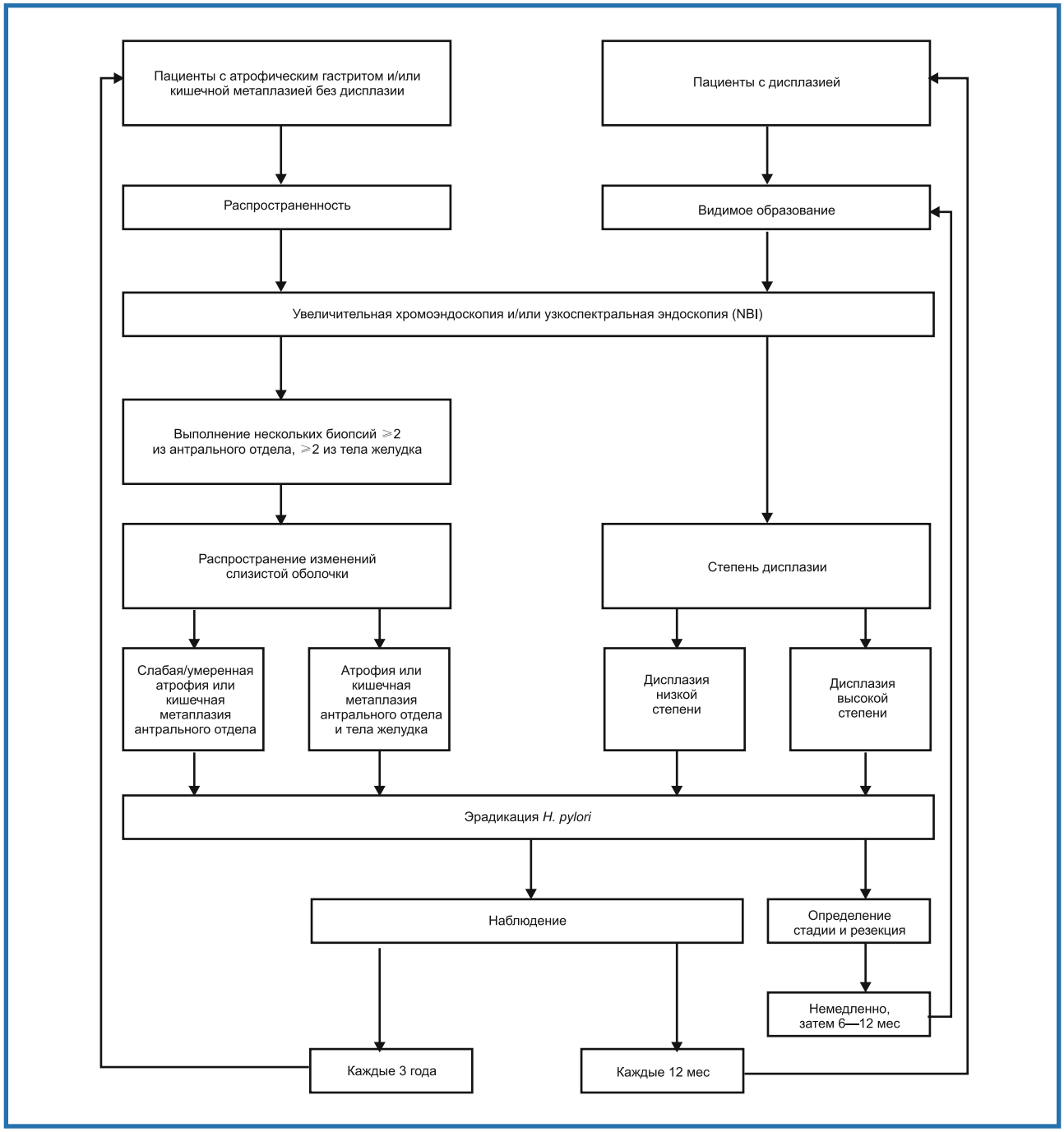


Рис. 6. **Алгоритм ведения пациентов с предопухолевыми состояниями/изменениями желудка.**

США в исследовании J. Yeh [262] в сравнении с 358 долларов США в исследовании C. Hassan [263]). Более того, ни в одном исследовании, за исключением исследования M. Dinis-Ribeiro [132], не рассматривались различные этапы прогрессирования предраковой патологии желудка.

Таким образом, своевременная диагностика, адекватное лечение и последующее наблюдение пациентов с предраковыми состояниями или изменениями в соответствии с данным проектом рекомендаций играют важную роль во вторичной профилактике рака желудка. Применение таких принципов (рис. 6) в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухолевой патологией в России.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клинические примеры (рис. 2—5) применения новых оптических технологий эндоскопической диагностики предопухолевой патологии желудка (эндоскопические снимки выполнены с использованием эндоскопических систем Olympus EXERA II и LUCERA 260 с помощью узкоспектральных, аутофлуоресцентных и увеличительных эндоскопов).

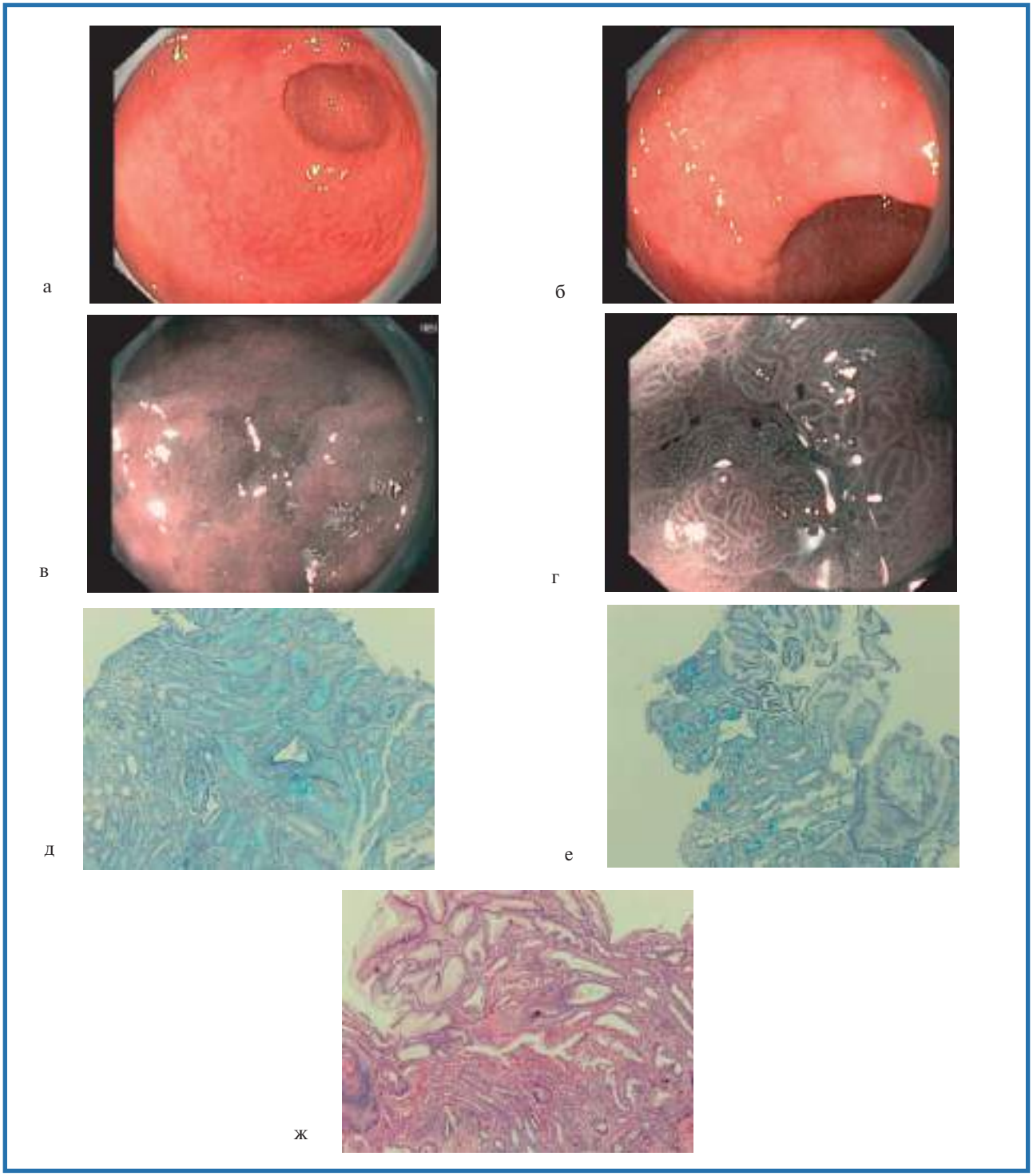
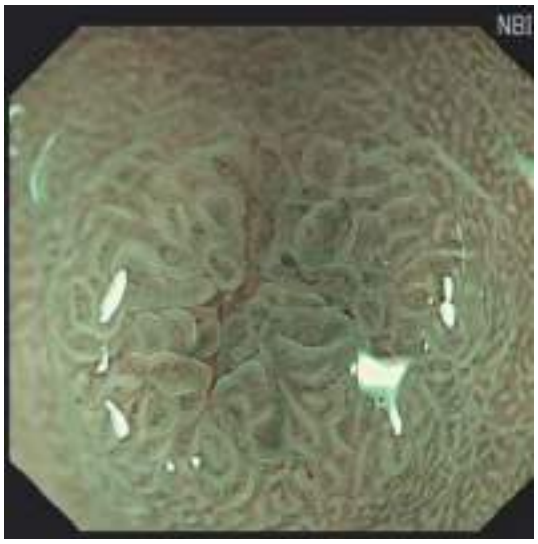


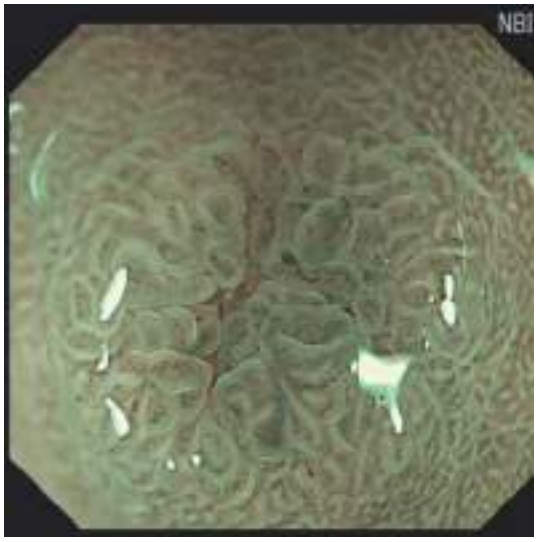
Рис. 2. **Эндоскопическая картина выраженного атрофического гастрита.**

а, б — эндоскопическое исследование в белом свете: выраженный атрофический гастрит антрального отдела желудка и области угла желудка с множественными плоскоприподнятыми (а) и плоскоуглубленными (б) участками; в — осмотр в узком спектре света без увеличения: плоскоуглубленный участок области угла желудка; г — осмотр в узком спектре света с оптическим увеличением в 115 раз: в центральной части — правильный рисунок поверхности эпителия в виде мелких овальных структур, по периферии — правильный рисунок поверхности эпителия в виде мелких тубулярных и вилезных структур, патологические сосуды не определяются; д — центральная часть образования — фрагмент слизистой желудка с выраженным (++) неактивным хроническим воспалением, атрофией (+++), фокусами тонкокишечной метаплазии (д — окраска альциановым синим, ув. 100; е, ж — периферическая часть образования: фрагмент слизистой желудка с поверхностной эрозией и очагом дисплазии II степени (е — окраска альциановым синим, ув. 100; ж — окраска гематоксилином и эозином, ув. 100).

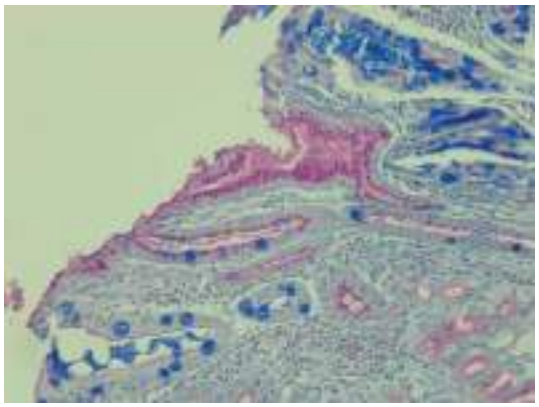
а



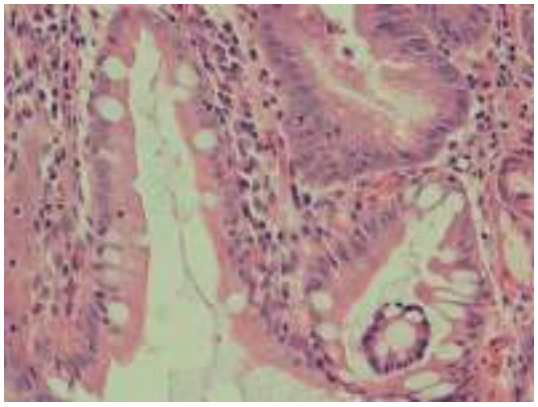
б



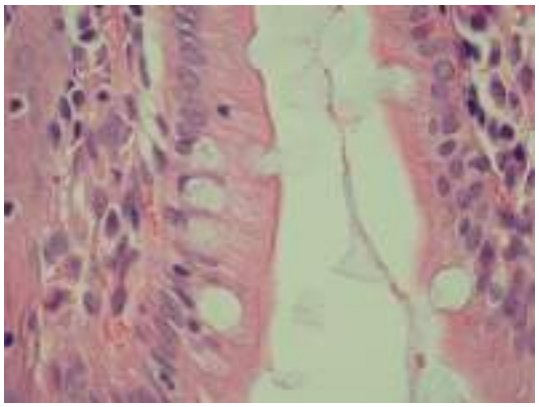
в



г



д



е

Рис. 3. **Эндоскопическая картина атрофического гастрита тела желудка с наличием плоскоприподнятого участка в средней трети по передней стенке.**

а — эндоскопическое исследование в белом свете; б, в — осмотр в узком спектре света с оптическим увеличением: правильный рисунок поверхности эпителия в виде мелких тубулярных структур, с тенденцией к нерегулярности в центральной части, патологические участки не определяются; г—е — фрагмент слизистой оболочки желудка с выраженным (++), активным (+) хроническим воспалением, атрофией (+), очагами тонко- и толстокишечной метаплазии, поверхностной эрозией, очагом дисплазии II степени (г — окраска по Моури, ув. 100; д — окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; е — окраска гематоксилином и эозином, ув. 400).

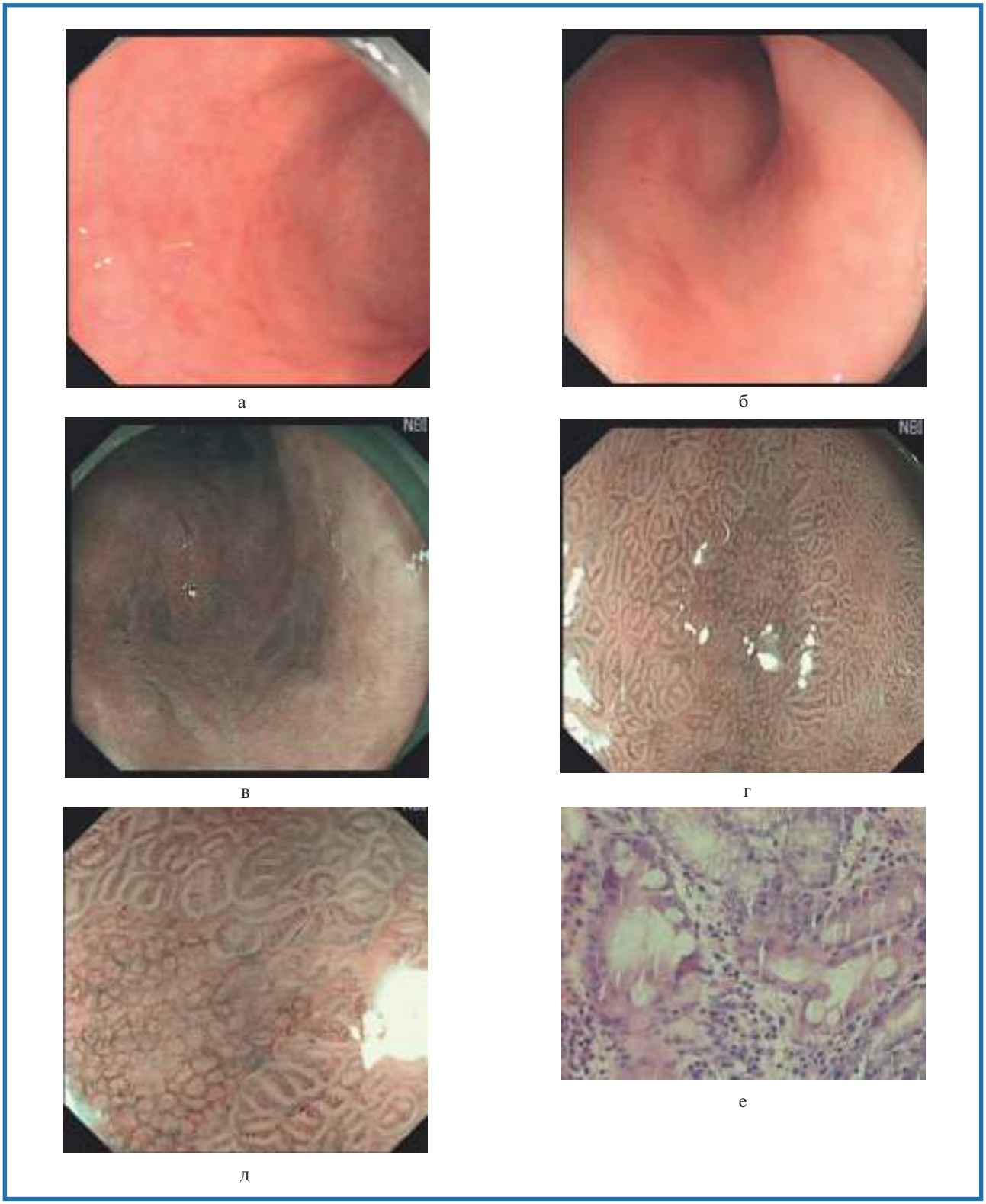
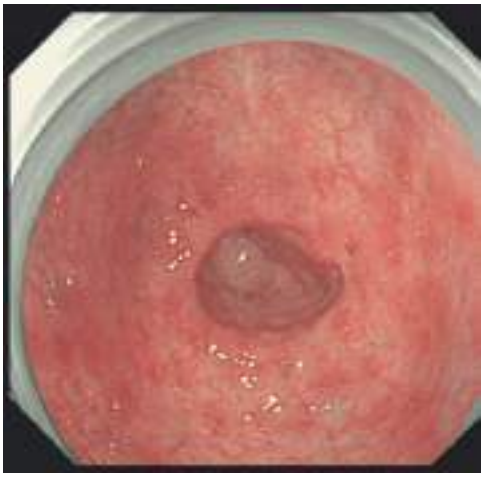


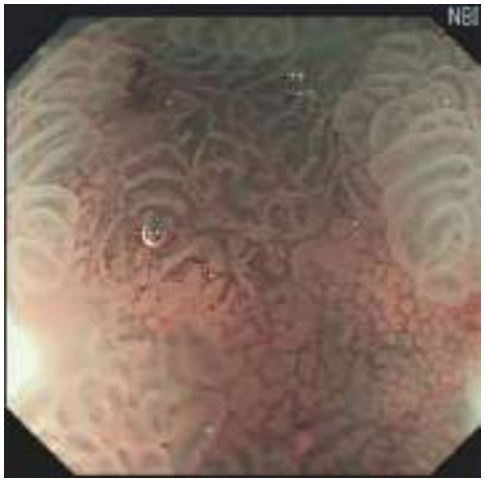
Рис. 4. **Эндоскопическая картина выраженного атрофического гастрита антрального отдела желудка и области угла желудка с множественными плоскоуглубленными участками.**

а, б — эндоскопическое исследование в белом свете; в — осмотр в узком спектре света без увеличения: плоскоуглубленные участки антрального отдела желудка; г, д — осмотр в узком спектре света с оптическим увеличением в 115 раз: в центральной части — правильный рисунок поверхности эпителия в виде мелких овальных структур, по периферии: правильный рисунок поверхности эпителия в виде мелких тубулярных и вилезных структур, патологических сосудов не определяется; е — хронический атрофический слабо выраженный неактивный гастрит с очагами толстокишечной метаплазии (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100).

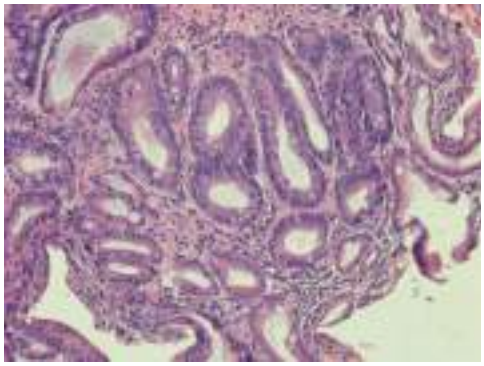


а

б



в



г

Рис. 5. **Эндоскопическая картина выраженного атрофического гастрита антрального отдела желудка с множественными плоскоприподнятыми и плоскоуглубленными участками.**

а — эндоскопическое исследование в белом свете; б — хромоэндоскопия с 0,2% раствором индигокармина; в — осмотр в узком спектре света с оптическим увеличением в 115 раз: правильный рисунок поверхности эпителия в виде мелких овальных, тубулярных, изогнутых структур, патологические сосуды не определяются; г — хронический атрофический гастрит умеренной степени активности с очагом аденомы с дисплазией II степени и очагами неполной метаплазии (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dinis-Ribeiro M. et al.* Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44: 74—94.
2. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России 2011: 4—145.
3. *Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Кашин С.В. и др.* Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухолевой патологии и раннего рака желудка. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2002; 3: 52—56.
4. *Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И.* Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. Соврем онкол 2001; 4.
5. *Стилиди И.С., Неред С.Н., Рябов А.Б.* Рак желудка. Пробл клин мед 2005; 4: 16—20.
6. *Lauren P.* The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31—49.
7. *Correa P.* Is gastric cancer preventable? Gut 2004; 53: 1217—1219.
8. *Ивашкин В.Т.* Эрадикация инфекции H. pylori и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. М: Триада-Х 1999: 81—87.
9. *Аруин Л.И.* Helicobacter pylori и предраковые изменения желудка. Матер. II междунар. симпоз. «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori». М 1999: 33—35.
10. *Авербах А.М.* Клинико-морфологическая характеристика фоновых заболеваний при раке желудка I стадии. Вопр онкол 1985; 7: 42—47.

11. *Нечипай А.М.* Роль эндоскопического исследования в диагностике предопухолевой патологии и формировании «группы риска»: Дис. ... канд. мед. наук. М 1987.
12. *Correa P.* Helicobacter pylori and gastric cancerogenesis. Am J Surg Pathol 1995; 19: Suppl 1: 37—43.
13. *Nagayo T.* Precursors of human gastric cancer: their frequencies and histological characteristics. In: Pathophysiol. Carcinogenesis Dig. Org. Proc. 7th Int. Symp. Princess Takamatsu. Cancer Res. Fund. Tokyo, 1976. Tokyo 1977; 151—160.
14. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М: Триада-Х 1998: 269—294.
15. *Исаков В.А., Домарадский И.В.* Хеликобактериоз. М: Медпрактика-М 2003; 93—97.
16. *Correa P.* Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735—6740.
17. *Kapadia C.R.* Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia. A clinical perspective. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 29—36.
18. *Carneiro F., Machado J.C., David L. et al.* Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer. Eur J Cancer Prev 2001; 10: 101—102.
19. *Ihamäki T., Saukkonen M., Siurala M.* Long term observation of subjects with normal mucosa and with superficial gastritis: results of 23—27 years follow-up examination. Scand J Gastroenterol 1978; 13: 771—775.
20. *Ormiston M.C., Gear M.W., Codling B.W.* Five year follow-up study of gastritis. J Clin Pathol 1982; 35: 757—760.
21. *Laurén P.* The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31—49.
22. *Fukao A., Hisamichi S., Ohsato M. et al.* Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. Cancer Causes Control 1993; 4: 17—20.
23. *Genta R.M.* Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis—nebulous concepts in search of a definition. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 17—23.
24. *Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1994; 20: 1161—1181.
25. *Misiewicz J.J.* The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 207—208.
26. *Plummer M., Buiatti E., Lopez G. et al.* Histological diagnosis of precancerous lesions of the stomach: a reliability study. Int J Epidemiol 1997; 26: 716—720.
27. *Filipe M.I., Potet F., Bogomoletz W.V. et al.* Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut 1985; 26: 1319—1326.
28. *Filipe M.I., Barbatis C., Sandey A. et al.* Expression of intestinal mucin antigens in the gastric epithelium and its relationship with malignancy. Hum Pathol 1988; 19: 19—26.
29. *Silva S., Filipe M.I., Pinho A.* Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric alcer. A follow up study. Gut 1990; 31: 1097—1104.
30. *Reis C.A., David L., Correa P. et al.* Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. Cancer Res 1999; 59: 1003—1007.
31. *Gutiérrez-González L., Wright N.A.* Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. Dig Liver Dis 2008; 40: 510—522.
32. *Correa P.* Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. Semin Oncol 1985; 12: 2—10.
33. *Genta R.M., Rugge M.* Gastric precancerous lesions: heading for an international consensus. Gut 1999; 45: 15—18.
34. *Guindi M., Riddell R.H.* The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 191—210.
35. *Riddell R.H.* Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology and problems. Am J Gastroenterol 1996; 91: 864—872.
36. *Odze R.D., Riddell R.H., Bosman F.T. et al.* (ed.) Premalignant lesions of the digestive system. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (ed) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4: edn. Lyon: IARC Press 2010.
37. *Park S.Y., Jeon S.W., Jung M.K. et al.* Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 966—970.
38. *de Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al.* Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008; 134: 945—952.
39. *Yamada H., Ikegami M., Shimoda T. et al.* Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. Endoscopy 2004; 36: 390—396.
40. *Dinis-Ribeiro M., Lopes C., da Costa-Pereira A. et al.* A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. J Clin Pathol 2004; 57: 177—182.
41. *Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C. et al.* The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002; 50: 378—381.
42. *You W.C., Li J.Y., Blot W.J. et al.* Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. Int J Cancer 1999; 83: 615—619.
43. *Kokkola A., Haapiainen R., Laxén F. et al.* Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow-up study. J Clin Pathol 1996; 49: 979—984.
44. *Rugge M., Farinati F., Baffa R. et al.* Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology 1994; 107: 1288—1296.
45. *Bearzi I., Brancorsini D., Santinelli. A et al.* Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. Pathol Res Pract 1994; 190: 61—68.
46. *Di Gregorio C., Morandi P., Fante R. et al.* Gastric dysplasia. a follow-up study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1715—1719.
47. *Fertitta A.M., Comin U., Terruzzi V. et al.* Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. Endoscopy 1993; 25: 265—268.
48. *Farinati F., Rugge M., Di Mario F. et al.* Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D. — Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Endoscopy 1993; 25: 261—264.
49. *Rugge M., Farinati F., Di Mario F. et al.* Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Hum Pathol 1991; 22: 1002—1008.
50. *Rugge M., Baffa R., Farinati F. et al.* Epithelial dysplasia in atrophic gastritis. Bioptical follow-up study. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 70—73.
51. *Koch H.K., Oehlert M., Oehlert W.* An evaluation of gastric dysplasia in the years 1986 and 1987. Pathol Res Pract 1990; 186: 80—84.
52. *Lansdown M., Quirke P., Dixon M.F. et al.* High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric adenocarcinoma. Gut 1990; 31: 977—983.
53. *Coma del Corral M.J., Pardo-Mindan F.J., Razquin S. et al.* Risk of cancer in patients with gastric dysplasia. Follow-up study of 67 patients. Cancer 1990; 65: 2078—2085.
54. *Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al.* Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990; 50: 4737—4740.
55. *Saraga E.P., Gardiol D., Costa J.* Gastric dysplasia. A histological follow-up study. Am J Surg Pathol 1987; 11: 788—796.
56. *Andersson A.P., Lauritsen K.B., West F. et al.* Dysplasia in gastric mucosa: prognostic significance. Acta Chir Scand 1987; 153: 29—31.
57. *Aste H., Sciallero S., Pugliese V. et al.* The clinical significance of gastric epithelial dysplasia. Endoscopy 1986; 18: 174—176.
58. *Farini R., Pagnini C.A., Farinati F. et al.* Is mild gastric epithelial dysplasia an indication for follow-up? J Clin Gastroenterol 1983; 5: 307—310.
59. *Riddell R.H., Goldman H., Ransohoff D.F. et al.* Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14: 931—968.
60. *Lauwers G.Y., Shimizu M., Correa P. et al.* Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. Am J Surg Pathol 1999; 23: 511—518.
61. *Lauwers G.Y., Carneiro F., Graham D.Y. et al.* Gastric carcinoma. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. (eds.) WHO Classification of tumours of the digestive system. 4: edn. Lyon: IARC Press 2010: 48—58.
62. *Atkins L., Benedict E.B.* Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. N Engl J Med 1956; 254: 641—644.
63. *Bah A., Saraga E., Armstrong D. et al.* Endoscopic features of Helicobacter pylori-related gastritis. Endoscopy 1995; 27: 593—596.
64. *Calabrese C., Di Febo G., Brandi G. et al.* Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and Helicobacter pylori infection in adults. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 359—365.
65. *Carpenter H.A., Talley N.J.* Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. Gastroenterology 1995; 108: 917—924.

66. *Loffeld R.J.* Diagnostic value of endoscopic signs of gastritis: with special emphasis to nodular antritis. Neth J Med 1999; 54: 96—100.
67. *Redéen S., Petersson F., Jönsson K.A. et al.* Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. Endoscopy 2003; 35: 946—950.
68. *Stathopoulos G., Goldberg R.D., Blackstone M.O.* Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. Gastrointest Endosc 1990; 36: 544—545.
69. *Eshmuratov A., Nah J.C., Kim N. et al.* The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. Dig Dis Sci 2010; 55: 1364—1375.
70. *Yan S.L., Wu S.T., Chen C.H. et al.* Mucosal patterns of Helicobacter pylorirelated gastritis without atrophy in the gastric corpus using standard endoscopy. World J Gastroenterol 2010; 16: 496—500.
71. *Laine L., Cohen H., Sloane R. et al.* Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for H. pylori and gastritis in normal volunteers. Gastrointest Endosc 1995; 42: 420—423.
72. *Dinis-Ribeiro M., da Costa-Pereira A., Lopes C. et al.* Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. Gastrointest Endosc 2003; 57: 498—504.
73. *Areia M., Amaro P., Dinis-Ribeiro M. et al.* External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. Gastrointest Endosc 2008; 67: 1011—1018.
74. *Mouzyka S., Fedoseeva A.* Chromoendoscopy with hematoxylin in the classification of gastric lesions. Gastric Cancer 2008; 11: 15—21 discussion 21—22.
75. *Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S. et al.* Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. Gastrointest Endosc 2008; 67: 430—437.
76. *Anagnostopoulos G.K., Yao K., Kaye P. et al.* High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, Helicobacter pylori-associated gastritis, and gastric atrophy. Endoscopy 2007; 39: 202—207.
77. *Gonen C., Simsek I., Sarioglu S. et al.* Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in routine clinical practice: a prospective study. Helicobacter 2009; 14: 12—21.
78. *Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al.* Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. Gastrointest Endosc 2009; 70: 246—253.
79. *Bansal A., Ulusarac O., Mathur S. et al.* Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. Gastrointest Endosc 2008; 67: 210—216.
80. *Kato M., Kaise M., Yonezawa J. et al.* Magnifying endoscopy with narrowband imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. Gastrointest Endosc 2010; 72: 523—529.
81. *Ezoe Y., Muto M., Horimatsu T. et al.* Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. Gastrointest Endosc 2010; 71: 477—484.
82. *Kadowaki S., Tanaka K., Toyoda H. et al.* Ease of early gastric cancer demarcation recognition: a comparison of four magnifying endoscopy methods. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1625—1630.
83. *Uedo N., Ishihara R., Iishi H. et al.* A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. Endoscopy 2006; 38: 819—824.
84. *Okubo M., Tahara T., Shibata T. et al.* Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication. J Gastroenterol 2011; 46: 175—182.
85. *Kaise M., Kato M., Urashima M. et al.* Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions. Endoscopy 2009; 41: 310—315.
86. *Capelle L.G., Haringsma J., da Vries A.C. et al.* Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. Dig Dis Sci 2010; 55: 3442—3448.
87. *Alaboudy A.A., Elbahrawy A., Matsumoto S. et al.* Conventional narrowband imaging has good correlation with histopathological severity of Helicobacter pylori gastritis. Dig Dis Sci 2011; 56: 1127—1130.
88. *Eriksson N.K., Färkkilä M.A., Voutilainen M.E. et al.* The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. Endoscopy 2005; 37: 532—536.
89. *Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A. et al.* Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. Hum Pathol 2003; 34: 28—31.
90. *el-Zimaity H.M., Graham D.Y.* Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of Helicobacter pylori or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. Hum Pathol 1999; 30: 72—77.
91. *Rugge M., Genta R.M.* Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol 2005; 36: 228—233.
92. *Kashin S., Pavlov A., Gono K., Nadezhin A.* Endoscopic diagnosis of early gastric cancer and gastric precancerous lesions. In: Pasechnikov V.D. ed. Gastric cancer: diagnosis, early prevention, and treatment. 1: edn. New York: Nova Science Publishers 2010: 197—233.
93. *de Vries A.C., Haringsma J., de Vries R.A. et al.* Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. Helicobacter 2010; 15: 259—264.
94. *Rugge M., Cassaro M., Pennelli G. et al.* Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. Gut 2003; 52: 1387—1388.
95. *Ricuarte O., Gutierrez O., Cardona H. et al.* Atrophic gastritis in young children and adolescents. J Clin Pathol 2005; 58: 1189—1193.
96. *Satoh K., Kimura K., Taniguchi Y. et al.* Biopsy sites suitable for the diagnosis of Helicobacter pylori infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1998; 93: 569—573.
97. *You W.C., Blot W.J., Li J.Y. et al.* Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. Cancer Res 1993; 53: 1317—1321.
98. *Dursun M., Yilmaz S., Yükselen V. et al.* Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of Helicobacter pylori, gastric atrophy and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology 2004; 51: 1732—1735.
99. *el-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M. et al.* Confirmation of successful therapy of Helicobacter pylori infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1962—1964.
100. *el-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M. et al.* Confirmation of successful therapy of Helicobacter pylori infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1962—1964.
101. *el-Zimaity H.M., Ramchatesingh J., Saeed M.A. et al.* Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J Clin Pathol 2001; 54: 679—683.
102. *Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008; 40: 650—658.
103. *Rugge M., Genta R.M.* OLGA group Staging gastritis: an international proposal. Gastroenterology 2005; 129: 1807—1808.
104. *Rugge M., Meggio A., Pennelli G. et al.* Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56: 631—636.
105. *Satoh K., Osawa H., Yoshizawa M. et al.* Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. Helicobacter 2008; 13: 225—229.
106. *Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al.* Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1104—1111.
107. *el-Zimaity H.M., Graham D.Y., al-Assi M.T. et al.* Interobserver variation in the histopathological assessment of Helicobacter pylori gastritis. Hum Pathol 1996; 27: 35—41.
108. *Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc 2010; 71: 1150—1158.
109. *Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A. et al.* Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. Hum Pathol 1999; 30: 1431—1434.
110. *Dinis-Ribeiro M., Yamaki G., Miki K. et al.* Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen 2004; 11: 141—147.
111. *Graham D.Y., Nurgalieva Z.Z., el-Zimaity H.M. et al.* Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 306—314.
112. *Haj-Sheykholeslami A., Rakhshani N., Amirzargar A. et al.* Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 174—179.
113. *Hartleb M., Wandzel P., Waluga M. et al.* Non-endoscopic diagnosis of multifocal atrophic gastritis; efficacy of serum gastrin-17, pepsinogens and Helicobacter pylori antibodies. Acta Gastroenterol Belg 2004; 67: 320—326.
114. *Iijima K., Abe Y., Kikuchi R. et al.* Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. World J Gastroenterol 2009; 15: 853—859.
115. *Inoue M., Kobayashi S., Matsuura A. et al.* Agreement of endoscopic findings and serum pepsinogen levels as an indicator of atrophic gastritis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7: 261—263.

116. *Cao Q., Ran Z.H., Xiao S.D.* Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. J Dig Dis 2007; 8: 15—22.
117. *Chung H.W., Kim J.W., Lee J.H. et al.* Comparison of the validity of three biomarkers for gastric cancer screening: carcinoembryonic antigen, pepsinogens, and high sensitive C-reactive protein. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 19—26.
118. *Kiyohira K., Yoshihara M., Ito M. et al.* Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis: evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol 2003; 38: 332—338.
119. *Oksanen A., Sipponen P., Miettinen A. et al.* Evaluation of blood tests to predict normal gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 791—795.
120. *Di Mario F., Cavallar L.G., Moussa A.M. et al.* Usefulness of serum pepsinogens in Helicobacter pylori chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. Dig Dis Sci 2006; 51: 1791—1795.
121. *Kreuning J., Lindeman J., Biemond I. et al.* Serological parameters in assessment of degree of gastritis in healthy volunteers. Dig Dis Sci 1995; 40: 609—614.
122. *Con S.A., Con-Wong R., Con-Chin G.R. et al.* Serum pepsinogen levels, Helicobacter pylori CagA status, and cytokine gene polymorphisms associated with gastric premalignant lesions in Costa Rica. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 2631—2636.
123. *Dinis-Ribeiro M., da Costa-Pereira A., Lopes C. et al.* Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. Neoplasia 2004; 6: 449—456.
124. *Urita Y., Hike K., Torii N. et al.* Serum pepsinogens as a predicator of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. Dig Dis Sci 2004; 49: 795—801.
125. *de Vries A.C., Haringsma J., de Vries R.A. et al.* The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. Gastrointest Endosc 2009; 70: 18—25.
126. *Watabe H., Mitsushima T., Yamaji Y. et al.* Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut 2005; 54: 764—768.
127. *Yamaji Y., Watabe H., Yoshida H. et al.* High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. Helicobacter 2009; 14: 81—86.
128. *Yanaoka K., Oka M., Mukoubayashi C. et al.* Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 838—845.
129. *Yanaoka K., Oka M., Yoshimura N. et al.* Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels. Int J Cancer 2008; 123: 917—926.
130. *Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N. et al.* Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004; 109: 138—143.
131. *Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. et al.* The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. Am J Epidemiol 2006; 163: 629—637
132. *Dinis-Ribeiro M., da Costa-Pereira A., Lopes C. et al.* Feasibility and costeffectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1594—1604.
133. *Miki K., Fujishiro M., Kodashima S. et al.* Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. Dig Endosc 2009; 21: 78—81.
134. *Aromaa A., Kosunen T.U., Knekt P. et al.* Circulating anti-Helicobacter pylori immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. Am J Epidemiol 1996; 144: 142—149.
135. *Fukuda H., Saito D., Hayashi S. et al.* Helicobacter pylori infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 64—71.
136. *Kikuchi S., Wada O., Miki K. et al.* Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. Cancer 1994; 73: 2695—2702.
137. *Knekt P., Teppo L., Aromaa A. et al.* Helicobacter pylori IgA and IgG antibodies, serum pepsinogen I and the risk of gastric cancer: changes in the risk with extended follow-up period. Int J Cancer 2006; 119: 702—705.
138. *Kodoi A., Yoshihara M., Sumii K. et al.* Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. J Gastroenterol 1995; 30: 452—460.
139. *Kokkola A., Louhimo J., Puolakkainen P. et al.* Helicobacter pylori infection and low serum pepsinogen I level as risk factors for gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2005; 11: 1032—1036.
140. *Kwak M.S., Kim N., Lee H.S. et al.* Predictive power of serum pepsinogen tests for the development of gastric cancer in comparison to the histologic risk index. Dig Dis Sci 2010; 55: 2275—2282.
141. *Miki K., Ichinose M., Kawamura N. et al.* The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. Jpn J Cancer Res 1989; 80: 111—114.
142. *Nomura A.M., Stemmermann G.N., Samloff I.M.* Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. Ann Intern Med 1980; 93: 537—540.
143. *Parsonnet J., Samloff I.M., Nelson L.M et al.* Helicobacter pylori, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 461—466.
144. *Parthasarathy G., Maroju N.K., Kate V. et al.* Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach. Trop Gastroenterol 2007; 28: 166—170.
145. *Ren J.S., Kamangar F., Qiao Y.L. et al.* Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. Gut 2009; 58: 636—642.
146. *Sasazuki S., Inoue M., Iwasaki M. et al.* Japan Public Health Center Study Group Effect of Helicobacter pylori infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case—control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1341—1347.
147. *Shiotani A., Iishi H., Uedo N. et al.* Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. Int J Cancer 2005; 115: 463—469.
148. *So J.B., Yeoh K.G., Moochala S. et al.* Serum pepsinogen levels in gastric cancer patients and their relationship with Helicobacter pylori infection: a prospective study. Gastric Cancer 2002; 5: 228—232.
149. *Sugiu K., Kamada T., Ito M. et al.* Anti-parietal cell antibody and serum pepsinogen assessment in screening for gastric carcinoma. Dig Liver Dis 2006; 38: 303—307.
150. *Yoshihara M., Hiyama T., Yoshida S. et al.* Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 760—764.
151. *Hattori Y., Tashiro H., Kawamoto T. et al.* Sensitivity and specificity of mass screening for gastric cancer using the measurment of serum pepsinogens. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 1210—1215.
152. *Kitahara F., Kobayashi K., Sato T. et al.* Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. Gut 1999; 44: 693—697.
153. *Westerveld B.D., Pals G., Lamers C.B. et al.* Clinical significance of pepsinogen A isozymogens, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels. Cancer 1987; 59: 952—958.
154. *You W.C., Blot W.J., Zhang L. et al.* Serum pepsinogens in relation to precancerous gastric lesions in a population at high risk for gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993; 2: 113—117.
155. *Yoshihara M., Sumii K., Haruma K. et al.* Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1090—1096.
156. *Miki K., Ichinose M., Ishikawa K.B. et al.* Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 1086—1090.
157. *Miki K., Morita M., Sasajima M. et al.* Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am J Gastroenterol 2003; 98: 735—739.
158. *Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C.* International Gastric Cancer Linkage Consortium Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (Ecadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology 2001; 121: 1348—1353.
159. *Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D. et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010; 47: 436—444.
160. *Watson P., Vasen H.F., Mecklin J.P. et al.* The risk of extra-colonic, extraendometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer 2008; 123: 444—449.
161. *Capelle L.G., van Grieken N.C., Lingsma H.F. et al.* Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. Gastroenterology 2010; 138: 487—492.
162. *Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C. et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz—Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000; 119: 1447—1453.

163. *van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A. et al.* High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz—Jeghers syndrome. Gut 2011; 60: 141—147.
164. *Offerhaus G.J., Giardiello F.M., Krush A.J. et al.* The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1992; 102: 1980—1982.
165. *Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S.A.* Family history and the risk of gastric cancer. Br J Cancer 2009; 102: 237—242.
166. *Bakir T., Can G., Erkul S. et al.* Stomach cancer history in the siblings of patients with gastric carcinoma. Eur J Cancer Prev 2000; 9: 401—408.
167. *La Vecchia C., Negri E., Franceschi S. et al.* Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. Cancer 1992; 70: 50—55.
168. *Palli D., Galli M., Caporaso N.E. et al.* Family history and risk of stomach cancer in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3: 15—18.
169. *García-González M.A., Lanas A., Quintero E. et al.* Gastric cancer susceptibility is not linked to pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a nationwide multicenter study in Spain. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1878—1892.
170. *Dhillon P.K., Farrow D.C., Vaughan T.L. et al.* Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. Int J Cancer 2001; 93: 148—152.
171. *Minami Y., Tateno H.* Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case—control study. Cancer Sci 2003; 94: 540—547.
172. *Eto K., Ohyama S., Yamaguchi T. et al.* Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. Eur J Sur Oncol 2006; 32: 743—748.
173. *Hong S.H., Kim J.W., Kim H.G. et al.* Glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and N-acetyltransferase 2 polymorphisms and the risk of gastric cancer. J Prev Med Public Health 2006; 39: 135—140.
174. *Foschi R., Lucenteforte E., Bosetti C. et al.* Family history of cancer and stomach cancer risk. Int J Cancer 2008; 123: 1429—1432.
175. *Bernini M., Barbi S., Roviello F. et al.* Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. Gastric Cancer 2006; 9: 9—13.
176. *Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D. et al.* Helicobacter pylori infection and gastric histology in firstdegree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22: 1128—1133.
177. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7—14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1—241.
178. *Figueiredo C., Machado J.C., Pharoah P. et al.* Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1680—1687.
179. *Amieva M.R., El-Omar E.M.* Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 2008; 134: 306—323.
180. *Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P. et al.* A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterology 2003; 125: 364—371.
181. *Huang J.Q., Zheng G.F., Sumanac K. et al.* Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 2003; 125: 1636—1644.
182. *Basso D., Zambon C.F., Letley D.P. et al.* Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology 2008; 135: 91—99.
183. *El-Omar E.M., Carrington M., Chow W.H.* Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404: 398—402.
184. *Yin M., Hu Z., Tan D. et al.* Molecular epidemiology of genetic susceptibility to gastric cancer: focus on single nucleotide polymorphisms in gastric carcinogenesis. Am J Transl Res 2009; 1: 44—54.
185. *Persson C., Canedo P., Machado J.C. et al.* Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A a HuGE systematic review and meta-analyses. Am J Epidemiol 2011; 173: 259—270.
186. *Wang P., Xia H.H., Zhang J.Y. et al.* Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2007; 120: 552—562.
187. *Camargo M.C., Mera R., Correa P. et al.* Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a metaanalysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1674—1687.
188. *Xue H., Lin B., Ni P. et al.* Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1604—1617.
189. *Kamangar F., Cheng C., Abnet C.C. et al.* Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk — a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1920—1928.
190. *Loh M., Koh K.X., Yeo B.H. et al.* Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. Eur J Cancer 2009; 45: 2562—2568.
191. *Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47: 251—255.
192. *Rugge M., Leandro G., Farinati F. et al.* Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. Cancer 1995; 76: 376—382.
193. *Rugge M., Cassaro M., Di Mario F. et al.* Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED) The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. Gut 2003; 52: 1111—1116.
194. *de Jonge P.J., van Blankenstein M., Looman C.W. et al.* Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. Gut 2010; 59: 1030—1036.
195. *Stryker S.J., Wolff B.G., Culp C.E. et al.* Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987; 93: 1009—1013.
196. *Munkholm P.* Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 21—215.
197. *Weinstein W.M., Goldstein N.* Gastric dysplasia and its management. Gastroenterology 1994; 107: 1543—1559.
198. *Ching C.K.* Can we justify resecting all gastric epithelial dysplastic lesions? Gastroenterology 1995; 108: 1955—1956.
199. *Abraham S.C., Montgomery E.A., Singh V.K. et al.* Gastric adenomas: intestinal type and gastric type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. Am J Surg Pathol 2000; 26: 1276—1285.
200. *Hosokawa O., Watanabe K., Hatorri M. et al.* Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. Endoscopy 2001; 33: 301—305.
201. *de Dombal F.T., Price A.B., Thompson H. et al.* The British Society of Gastroenterology early gastric cancer/dysplasia survey: an interim report. Gut 1990; 31: 115—120.
202. *Sipponen P., Kekki M., Siurali M.* Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric cancer: comparison with a representative population sample. Cancer 1983; 52: 1062—1068.
203. *Hull M.J., Mino-Kenudson M., Nishioka N.S. et al.* Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. Am J Surg Pathol 2006; 30: 114—118.
204. *Kim Y.J., Park J.C., Kim J.H. et al.* Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. Endoscopy 2010; 42: 620—626.
205. *Kim E.S., Jeon S.W., Park S.Y. et al.* Where has the tumor gone? The characteristics of cases of negative pathologic diagnosis after endoscopic mucosal resection Endoscopy 2009; 41: 739—745.
206. *Cassaro M., Rugge M., Gutierrez O. et al.* Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1431—1438.
207. *Morson B.C.* Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Br J Cancer 1955; 9: 377—385.
208. *Vannella L., Lahner E., Osborn J. et al.* Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1042—1050.
209. *Lahner E., Bordi C., Cattaruzza M.S. et al.* Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 471—481.
210. *van Zanten S.J., Dixon M.F., Lee A.* The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. Gastroenterology 1999; 116: 1217—1229.
211. *Kimura A., Takemoto T.* An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy 1969; 1: 87—97.
212. *Rokkas T., Filipe M.I., Sladen G.E.* Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. Gut 1991; 32: 1110—1113.
213. *Tosi P., Filipe M.I., Luzi P. et al.* Gastric intestinal metaplasia type III cases are classified as low-grade dysplasia on the basis of morphometry. J Pathol 1993; 169: 73—78.
214. *Ramesar K.C., Sanders D.S., Hopwood D.* Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. J Clin Pathol 1987; 40: 1287—1290.
215. *Conchillo J.M., Houben G., de Bruïne A. et al.* Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? Eur J Cancer Prev 2001; 10: 307—312.
216. *Nozaki K., Shimizu N., Ikehara Y. et al.* Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Sci 2003; 94: 235—239.

217. *Shimizu N., Ikehara Y., Inada K. et al.* Eradication diminishes enhancing effects of Helicobacter pylori infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Res 2000; 60: 1512—1514.
218. *Maruta F., Sugiyama A., Ishizone S. et al.* Eradication of Helicobacter pylori decreases mucosal alterations linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. J Gastroenterol 2005; 40: 104—105.
219. *Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. et al.* Helicobacter pylori eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1666—1671.
220. *Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al.* The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2007; 12: 232—2338.
221. *de Vries A.C., Kuipers E.J.* Reviewarticle: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 225—235.
222. *Wang J., Xu L., Shi R. et al.* Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Digestion 2011; 83: 253—260.
223. *Annibale B., Aprile M.R., D'ambra G. et al.* Cure of Helicobacter pylori infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 625—634.
224. *Satoh K., Kimura K., Takimoto T. et al.* A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of Helicobacter pylori. Helicobacter 1998; 3: 236—240.
225. *Correa P., Fontham E.T., Bravo J.C. et al.* Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1881—1888.
226. *Mera R., Fontham E.T., Bravo L.E. et al.* Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. Gut 2005; 54: 1536—1540.
227. *Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M.* Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 187—194.
228. *Fuccio L., Zagari R.M., Minardi M.E. et al.* Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 133—141.
229. *Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H. et al.* Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009; 151: 121—128.
230. *Kim N., Park R.Y., Cho S.I. et al.* Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 448—454.
231. *Leung W.K., Lin S.R., Ching J.Y. et al.* Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. Gut 2004; 53: 1244—1249.
232. *You W.C., Brown L.M., Zhang L. et al.* Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 974—983.
233. *Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al.* The effect of eradicating Helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1037—1042.
234. *Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al.* The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of Helicobacter pylori. J Gastroenterol 2011; 46: 318—324.
235. *Fukase K., Kato M., Kikuchi S. et al.* Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. Lancet 2008; 372: 392—397.
236. *Uemura N., Mukai T., Okamoto S. et al.* Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 639—642.
237. *Toyokawa T., Suwaki K., Miyake Y. et al.* Eradication of Helicobacter pylori infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 544—547.
238. *Yang H.B., Sheu B.S., Wang S.T. et al.* H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1642—1649.
239. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56: 772—781.
240. *Lam S.K., Talley N.J.* Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 1—12.
241. *Fock K.M., Katelaris P., Sugano K.* Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1587—1600.
242. *Shin D.W., Yun Y.H., Choi I.J. et al.* Cost-effectiveness of eradication of Helicobacter pylori in gastric cancer survivors after endoscopic resection of early gastric cancer. Helicobacter 2009; 14: 536—544.
243. *Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1784—1791.
244. *Tian W., Zhao Y., Liu S. et al.* Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. Eur J Cancer Prev 2010; 19: 288—298.
245. *Leung W.K., Ng E.K., Chan F.K. et al.* Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. Clin Cancer Res 2006; 12: 4766—4772.
246. *Zhang L.J.,Wang S.Y., Huo X.H. et al.* Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. World J. gastroenterology 2009; 15: 2731—2738.
247. *Yang H.B., Cheng H.C., Sheu B.S. et al.* Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 455—461.
248. *Wu C.Y., Wu M.S., Kuo K.N. et al.* Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J Clin Oncol 2010; 28: 2952—2957.
249. *Mason J., Axon A.T., Forman D. et al.* The cost-effectiveness of population Helicobacter pylori screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 559—568.
250. *Parsonnet J., Harris R.A., Hack H.M. et al.* Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996; 348: 150—154.
251. *Davies R., Crabbe D., Roderick P. et al.* A simulation to evaluate screening for Helicobacter pylori infection in the prevention of peptic ulcers and gastric cancers. Health Care Manag Sci 2002; 5: 249—258.
252. *Roderick P., Davies R., Raftery J. et al.* The costeffectiveness of screening for Helicobacter pylori to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model. Health Technol Assess 2003; 7: 1—86.
253. *Roderick P., Davies R., Raftery J. et al.* Cost-effectiveness of population screening for Helicobacter pylori in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. J Med Screen 2003; 10: 148—156.
254. *Leivo T., Salomaa A., Kosunen T.U. et al.* Cost-benefit analysis of Helicobacter pylori screening. Health Policy 2004; 70: 85—96.
255. *Dan Y.Y., So J.B., Yeoh K.G.* Endoscopic screening for gastric cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 709—716.
256. *Yeh J.M., Kuntz K.M., Ezzati M. et al.* Exploring the cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. Int J Cancer 2009; 124: 157—166.
257. *Lee Y.C., Lin J.T., Wu H.M. et al.* Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 875—885.
258. *Lee H.Y., Park E.C., Jun J.K. et al.* Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea. World J Gastroenterol 2010; 16: 245—250.
259. *Xie F., Luo N., Blackhouse G. et al.* Cost-effectiveness analysis of Helicobacter pylori screening in prevention of gastric cancer in Chinese. Int J Technol Assess Health Care 2008; 24: 87—95.
260. *Xie F., Luo N., Lee H.P.* Cost-effectiveness analysis of population-based serology screening and 13C-urea breath test for Helicobacter pylori to prevent gastric cancer: a markov model. World J Gastroenterol 2008; 14: 3021—3027.
261. *Fendrick A.M., Chernew M.E., Hirth R.A. et al.* Clinical and economic effects of population-based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer. Arch Intern Med 1999; 159: 142—148.
262. *Yeh J.M., Hur C., Kuntz K.M. et al.* Cost-effectiveness of treatment and endoscopic surveillance of precancerous lesions to prevent gastric cancer. Cancer 2010; 116: 2941—2953.
263. *Hassan C., Zullo A., Di Giulio E. et al.* Cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric intestinal metaplasia. Helicobacter 2010; 15: 221—226.

Практическое руководство по проведению колоноскопии и хромоэндоскопии у пациентов с колитом

Источник: *Rutter M.D.* A practical guide and review of colonoscopic surveillance and chromoendoscopy in patients with colitis. Frontline Gastroenterology 2010; 1: 126—130. doi:10.1136/fg.2010.001438

У больных с распространенным, длительно текущим колитом имеется повышенный риск развития колоректального рака. Британское гастроэнтерологическое общество недавно опубликовало переработанное руководство по мониторингу колита с учетом новых данных, подтверждающих целесообразность проведения хромоэндоскопии и эндоскопической резекции некоторых новообразований. Настоящая статья представляет собой обзор материалов, лежащих в основе этого изменения парадигмы, и содержит практические указания по проведению хромоэндоскопии.

Повышенный риск возникновения колоректального рака и мониторинг этой группы пациентов

Риск возникновения колоректального рака у пациентов с длительно текущим распространенным колитом, будь то болезнь Крона или язвенный колит, в 5—6 раз выше, чем в общей популяции [1, 2]. У таких больных рак обычно встречается в более молодом возрасте, чем у остальных; более 25% их моложе 40 лет. Большинство специалистов рассматривают колоноскопию в динамике как инструмент снижения сопутствующей смертности, а результаты ряда последних исследований продемонстрировали уменьшение частоты выявления рака, которое можно отчасти объяснить наличием программ мониторинга.

Колоноскопические исследования в динамике имеют целью выявить предраковые диспластические ткани. У лиц, не страдающих колитом, предраковые новообразования (аденомы) имеют четкие границы и макроскопические размеры. В то же время дисплазия на фоне колита может быть слабо выражена, иметь изменчивый характер и имитироваться воспалительными и послевоспалительными изменениями. По этой причине раньше рекомендовалось проводить множественную неприцельную биопсию с поверхности слизистой оболочки (СО). Считалось, что для обнаружения дисплазии высокой степени с вероятностью 90% необходимо провести 33 биопсии [3]. Тем не менее недавние исследования показали, что при неприцельной биопсии дисплазия выявляется относительно редко [4—8], причем для проведения исследования требуется много времени и больших материальных затрат; к тому же метод имеет мало сторонников.

Хромоэндоскопия

Эндоскопическое распыление красителя (хромоэндоскопия) состоит в нанесении на СО специального красящего вещества, обычно с помощью эндоскопического распыляющего (спрей) катетера. Для этого используют два основных красителя. Первый — индигокармин, представляющий собой контрастный краситель, который просто покрывает поверхность СО кишечника; при этом выявляются даже небольшие изменения нормальной поверхности ободочной и прямой кишки, обусловленные повреждением ее СО. Второй краситель — метиленовый синий — интенсивно абсорбируется интактной СО, но слабо включается в резко воспаленную или диспластическую ткань, что создает цветовой контраст. Недавно высказано сомнение относительно безопасности метиленового синего, поскольку в одном из исследований отмечалось повреждение ДНК *in vitro* при концентрациях красителя, в которых он обычно вводится в толстую кишку [9]. Клиническая значимость этого наблюдения пока остается неясной.

Хромоэндоскопия находит двойное применение при динамическом наблюдении за больными колитом. Во-первых, она позволяет обнаруживать даже небольшие поражения СО, повышая чувствительность эндоскопического метода, что имеет большое значение при малозаметных поражениях с диспластическими изменениями. Во-вторых, ее проведение дает возможность оценить структуру крипт и, как следствие, дифференцировать выявленные неопластические поражения от неопухолевых, используя модифицированную классификацию рисунка кишечных ямок (рис. 1) [10].

Последние усовершенствования эндоскопических методик и оборудования позволили установить, что большинство ассоциирующихся с колитом диспластических изменений являются макроскопически видимыми, и что выявление их значительно улучшается в результате окрашивания поверхности СО всего кишечника и проведения прицельной биопсии вместо взятия «случайных» проб ткани. В исследовании R. Kiesslich хромоэндоскопия с использованием метиленового синего позволяла выявлять очаги дисплазии в 3 раза чаще, чем контрольные колоноскопии с проведением неприцельных биопсий (32/84 против 10/81; p=0,03) [6]. В работе, выполненной в больнице Святого Марка (St Mark's Hospital), представлены результаты последовательно выполненной колоноскопии у 100 пациентов: в 2904 случаях неприцельно взятой биопсии дисплазия не выявилась; 2 видимых участка дисплазии были обнаружены макроскопически, а еще 7 — после окраски индигокармином. [4]. Переработанное в 2010 г. клиническое руководство Британского гастроэнтерологического общества по динамическому наблюдению за больными, страдающими колитом, рекомендует использовать хромоэндоскопию с прицельной биопсией патологических участков (рис. 2) [12].

Окрашивание СО толстой кишки по всей ее длине — технически простая и недорогая процедура; она безопасна и требует не намного больше времени, чем обычное исследование, добавляя всего несколько лишних минут к его продолжительности, в отличие от колоноскопии с неприцельными биопсиями.

Другие способы визуализации

Несмотря на большие надежды, возлагавшиеся на методику использования осмотра в узком световом спектре, проспективное рандомизированное перекрестное исследование показало, что по эффективности диагностики она сопоставима со стандартной колоноскопией

Тип	Картина ямок	Форма	Часто встречающиеся гистопатологические признаки
Тип I		Круглые ямки	Нормальная картина
Тип II		Звездообразные или папиллярные ямки	Гиперплазия
Тип IIIs		Мелкие трубчатые или округлые ямки	Внутрислизистая аденокарцинома (28,3%), аденома (73%) (вдавленное образование)
Тип IIIL		Ветвистые или извилистые ямки	Аденома (86,7%) (выступающее образование)
Тип IV		Бесструктурные ямки	Аденома (59,7%) (практически трубчато-ворсинчатая аденома) внутрислизистая аденокарцинома (37,2%)
Тип V			Подслизистая карцинома (62,5%)

Рис. 1. **Модифицированная классификация картины кишечных ямок (воспроизводится с разрешения S. Kudo. Эндоскопическая резекция СО при раннем плоском или углубленном колоректальном раке (Endoscopy mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. Endoscopy 1993; 25: 455—461).**

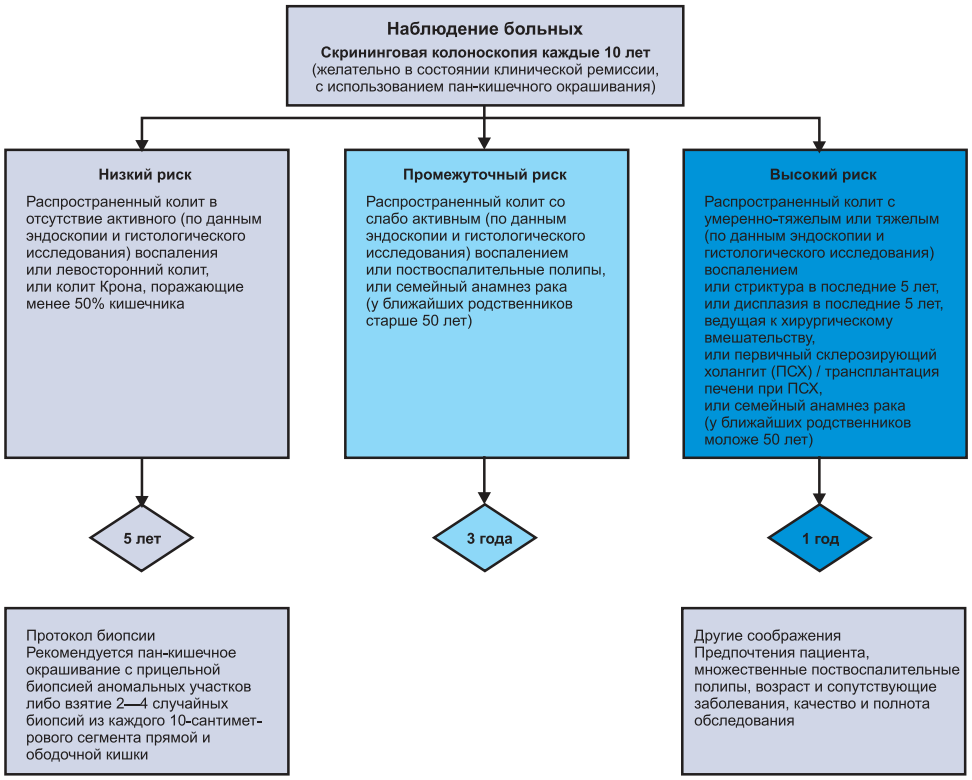


Рис. 2. **Алгоритм наблюдения за больными, страдающими колитом, Британского гастроэнтерологического общества [12].**

(«эндоскопией в белом свете») и уступает хромоэндоскопии. В связи с этим ее не рекомендуется использовать для динамического наблюдения за пациентами, страдающими колитом [7].

Результаты другого небольшого проспективного рандомизированного исследования продемонстрировали преимущества перед эндоскопией в белом свете еще одного метода, позволяющего получать высококачественные изображения (аутофлюоресцентной визуализации, АФВ). В этой работе у 25 пациентов с помощью АФВ выявили 10 участков дисплазии, которые не были повторно обнаружены при последующей эндоскопии в белом свете. В ходе обратной последовательности исследования при обычном осмотре выявили 3 поражения у 25 пациентов, а проводившаяся после него АФВ позволила дополнительно обнаружить еще 3 новых (p=0,036). [8] Тем не менее способ аутофлюоресцентной визуализации еще не оценен в сопоставлении с тотальным окрашиванием СО кишки.

Конфокальная эндомикроскопия дает возможность получать изображения клеточной структуры СО кишечника в реальном времени *in vivo*. Этот метод позволяет точнее характеризовать выявленные поражения, но не может использоваться для их обнаружения.

Методика хромоэндоскопии

В данном разделе я опишу технологию, которую использую для окрашивания СО всего кишечника.

В идеале динамические колоноскопические исследования следует проводить во время ремиссии заболевания, когда эндоскописту и гистопатологу легче дифференцировать воспалительные изменения от неопластических. В связи с этим сначала следует оптимизировать лечение обострения процесса у данного пациента, чтобы вызвать его ремиссию. Однако не следует слишком долго откладывать проведение обследования, если больной не реагирует на терапию, поскольку активный воспалительный процесс повышает риск возникновения колоректальной неоплазии [13]. Оценка течения колита представляет собой наиболее трудную из всех диагностических колоноскопических процедур, и ее должен проводить только опытный специалист, имеющий опыт интерпретации эндоскопических проявлений.

Поскольку задача обсуждаемого исследования состоит в выявлении незначительно выраженных изменений, первостепенное значение имеет высококачественная подготовка кишечника. После введения колоноскопа остатки приставшего к стенкам кала отмывают, а остаточную фекальную жидкость удаляют с помощью отсоса, так как это гораздо труднее сделать во время извлечения аппарата, когда спрей-катетер перекрывает аспирационный канал. Для удаления пузырьков, затрудняющих осмотр СО, используют противопенные средства. Из всех патологически измененных участков, выявленных во время колоноскопии, осуществляют биопсию или удаляют их, поскольку их не всегда просто будет обнаружить снова во время выведения прибора. По мере прохождения прямой, нисходящей, поперечной, а также восходящего отдела ободочной кишки берутся единичные биопсии с целью определения локализации выраженности и/или распространения колоректальных воспалительных изменений СО.

После достижения купола слепой кишки необходимо внутривенно ввести 20 мг бускопана для уменьшения «слепых пятен» благодаря устранению спазма и уменьшению выраженности гаустральных складок. По мере извлечения колоноскопа проводится тщательный осмотр СО кишечника. Четко установлено, что чем больше времени на него затрачивается, тем выше частота выявления дисплазии [14, 15].

Аппарат следует удалять при достаточном расширении просвета кишечника. Лучше всего это достигается путем изменения положения больного, а именно осмотр проксимального отдела толстой кишки лучше всего выполнять в положении пациента лежа на левом боку, поперечной кишки — на спине, а дистального отдела — на правом боку. Если, не смотря на это, просвет органа остается суженным, дополнительно проводится инсуффляция воздухом или, предпочтительнее, углекислым газом, который лучше всасывается из полости кишки, что повышает комфортность процедуры для пациента как во время ее проведения, так и после завершения.

В качестве красителей могут быть использованы и метиленовый синий, и индигокармин в концентрации 0,1%. Я использую индигокармин и установил, что самый удобный способ приготовления необходимого раствора состоит в добавлении содержимого шести 5-миллилитровых флаконов 4% красителя в емкость, содержащую 100 мл изотонического раствора хлорида натрия; это создает концентрацию индигокармина около 0,1%. Затем луеровскими шприцами емкостью 20 мл набираю полученный таким образом смешанный раствор, 130 мл которого обычно достаточно для проведения одной процедуры.

Для описываемой методики используются патентованные спрей-катетеры (например, многоразовый промывочный катетер Olympus PW 5VI), с помощью которых можно обработать красителем всю поверхность СО. Помощник эндоскописта должен сильно и равномерно нажимать на поршень шприца, чтобы создать облако красителя; при слишком слабом давлении с кончика катетера будут стекать капли раствора или краситель будет распыляться только в одном направлении (рис. 3).

Во время удаления эндоскопа последовательно обрабатываются отдельные сегменты прямой и ободочной кишки. Их протяженность варьирует в зависимости от степени извилистости кишечника. Обычно одномоментно опрыскивают сегменты длиной 5—15 см.

Можно использовать разные способы распыления красителя, хотя конечной целью является максимально полное покрытие всей СО кишечника. Я полагаю, что для освоения методики оператор должен выполнить 20—30 процедур; о качестве работы можно судить по площади СО, окрашенной в синий цвет.

При работе общепринятым «спиральным» методом спрей-катетер выдвигают из эндоскопа на 1—2 см от кончика и оставляют в этом положении. Специалист медленно извлекает колоноскоп, придавая его концу спиралеобразные движения, в то время как помощник продолжает распылять краситель.

Методика «фронтального продвижения катетера» удобна для обработки длинных прямых сегментов толстого кишечника, таких как поперечная или нисходящая кишка. При ее использовании колоноскоп сначала продвигают до дистального конца подлежащего окрашиванию сегмента, затем выдвигают катетер из эндоскопа к проксимальному концу того же сегмента и медленно подтягивают его обратно, продолжая распыление красителя. Колоноскопист должен по возможности направлять краситель на стенку, противоположную скоплению жидко-

Рис. 3. **Хромоэндоскопия (показан распыляющий катетер).**

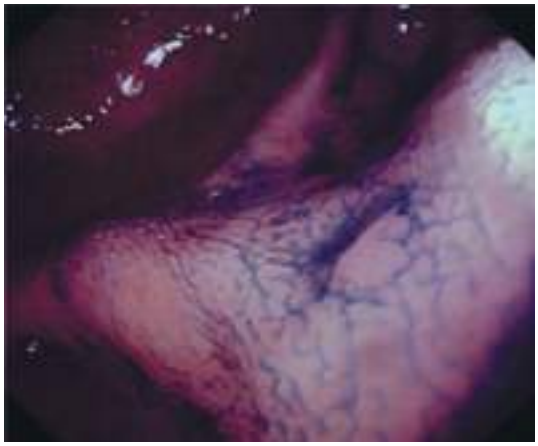


Рис. 4. **Хорошо очерченный участок дисплазии легкой степени размером 3 мм.**

сти таким образом, чтобы он покрывал СО по окружности, растекаясь под действием силы тяжести.

Наконец, альтернативная «безкатетерная» методика окрашивания кишечных сегментов состоит в следующем. В шприц емкостью 50 мл набирают 5 мл раствора красителя с заполнением остального объема шприца воздухом. После этого содержимое шприца целиком быстро вводят в биопсийный канал. Этот способ покрытия СО кишечника весьма эффективен.

Несомненно, что после однократной обработки отдельные области поверхности кишки остаются непрокрашенными, поэтому их следует вновь опрыскать. К числу других способов улучшения полноты покрытия относятся изменение положения тела больного и спадение сегмента кишки путем отсасывания воздуха. Последний прием обеспечивает особенно хороший эффект, когда в просвете органа накапливается слишком много красителя.

После прокрашивания сегмента избыточное количество красителя аспирируют, а затем колоноскоп снова вводят в проксимальный отдел сегмента для его тщательного исследования. Необходимо следить, чтобы были осмотрены участки СО, локализованные проксимально по отношению к ее складкам. Иногда приходится подождать несколько секунд, пока индигокармин не осядет в ямки и бороздки СО. Метиленовый синий всасывается примерно в течение 1 мин после введения. Осмотрев один сегмент, переходят к другому и так далее, пока прямая и ободочная кишки не будут исследованы по всей длине.

На что следует обращать внимание

Участки дисплазии, расположенные проксимальнее границы воспаления СО толстой кишки, представляют собой спорадические аденомы, и их можно удалить эндоскопически.

Участки дисплазии при колите могут быть визуально плохо различимыми и разнообразными по форме, хотя большинство из них выявляются макроскопически при тщательном хромоэндоскопическом осмотре. Любое отличие цвета осматриваемого участка СО от прилегающих зон и/или изменения структуры его поверхности, выявленные перед обработкой красителями, необходимо исследовать самым тщательным образом. Особое внимание следует обращать на ворсинчатые и узловые образования, а также рыхлые, кровоточащие участки СО. Их необходимо сфотографировать, взять пробы ткани для гистологического исследования и либо пометить, либо резецировать, если результаты оценки строения крипт (рисунок ямок) *in vivo* не исключают дисплазию. Этот метод, дополненный применением колоноскопии с увеличением и хромоэндоскопии, помогает оператору отличать неопластические изменения от прочих, а также сократить количество необходимых биопсий. Неопластические поражения характеризуются неравномерным окрашиванием трубчатых и ворсинчатых крипт (рисунок ямок III—V типов), а неопухолевые — наличием ямок звездообразной или правильной округой формы (I—II типы ямок) (см. рис. 1).

Как лечить дисплазию

Если дисплазия выявлена при любой плановой колоноскопии, результаты гистологического исследования должны быть перепроверены опытным патологом-гастроэнтерологом, а колоноскопия проведена повторно опытным специалистом с использованием окрашивания СО (в этой особой ситуации берутся также множественные случайные биопсии). После этого врач решает, действительно ли имеется явная дисплазия, являются ли поражения множественными, состоящими из отдельных участков и можно ли резецировать их через эндоскоп.

Приподнятые участки дисплазии, возникающие в области имеющегося или предшествовавшего воспаления, называются ассоциированными с дисплазией поражениями/разрастаниями (DALM); в ранее проведенных исследованиях выявлена повышенная частота возникновения рака у пациентов с DALM. Однако до настоящего времени не существует общепризнанного определения DALM. Недавно для описания диспластических полипов, обнаруженных в зоне воспаления и отдаленно напоминающих по виду спорадические аденомы (рис. 4), был предложен термин «аденомоподобное разрастание» (ALM). Эндоскопическая резекция таких поражений обеспечивает благоприятный прогноз. В одном из катамнестических исследований в группе из 24 больных у 59% в среднем через 82 мес развивались новые диспластические полипы, а у одного из больных с первичным склерозирующим холангитом спустя 7,5 года сформировалась аденокарцинома [16]. Еще в од-

ной работе у 48 пациентов были удалены 70 таких диспластических полипов, после чего у 48% появились новые (причем отсутствовало достоверное различие между этой группой и группой сравнения, которую составляли больные неязвенным колитом после удаления спорадических аденом); ни у одного из этих пациентов в последующем (в среднем через 4,1 года) не был выявлен рак [17]. Еще в одном исследовании в группе из 40 пациентов был выявлен единственный случай аденокарциномы, которая сформировалась в течение в среднем 4,2 года отдаленных наблюдений; такая частота развития рака достоверно не отличалась от зарегистрированной для регулярно проводимых исследований во всей популяции (p=1,0; точный критерий Фишера) [18]. Ввиду отсутствия четкого гистологического различия между так называемыми DALM и ALM лечебная тактика зависит от возможности эндоскопической резекции поражения. Если полное удаление его является реальным (с хромоэндоскопическим определением границы образования и биопсией, взятой из окружающей СО, чтобы убедиться в отсутствии остаточной дисплазии), то часто нет необходимости прибегать к колэктомии. В других случаях требуется срочная переоценка возможности резекции опытным колоноскопистом либо неотложная хирургическая операция, особенно с учетом того, что не резецируемые образования нередко имеют признаки злокачественного перерождения, несмотря на отрицательный результат поверхностной биопсии.

В случаях обнаружения эндоскопически невидимой дисплазии высокой степени рекомендуется проведение колэктомии в связи с высокой частотой развития синхронного рака или быстрого прогрессирования процесса в сторону рака у 32—42% пациентов [19]. Не существует единого мнения относительно тактики лечения эндоскопически неявной дисплазии низкой степени, поскольку частота ее перехода в рак, по сообщениям разных авторов, колеблется от 3 до 50% и более [20—23]. Выбор между резекцией кишки и интенсивным наблюдением делается после откровенного обсуждения ситуации с пациентом, принимая во внимание все факторы риска.

Поствоспалительные полипы

Пациенты с множественными поствоспалительными полипами представляют собой клиническую дилемму: с одной стороны, у них вдвое повышен риск развития колоректального рака [24], с другой — эндоскопическое выявление очагов с трудно визуализируемой неоплазией при наличии множественных поствоспалительных полипов чрезвычайно затруднено. Перед специалистом стоит задача выявить, провести биопсийное исследование или удалить любое нетипичное полиповидное образование, например, с неровной поверхностью СО. Врач должен подробно и откровенно обсудить с пациентом возможные подходы к лечению заболевания, включая профилактическую операцию.

Заключение

Динамическое наблюдение за новообразованиями при колите с помощью колоноскопии перешло в новую эпоху. Более совершенные эндоскопические методики в совокупности с более глубоким пониманием природы дисплазии и возможностями эндоскопической резекции отдельных поражений дают основание надеяться, что нам удастся добиться снижения заболеваемости раком и необходимости в колэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ekbom A., Helmick C., Zack M. et al.* Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990; 323: 1228—1233.
2. *Ekbom A., Helmick C., Zack M. et al.* Increased risk of largebowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990; 336: 357—359.
3. *Rubin C.E., Haggitt R.C., Burmer G.C. et al.* DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103: 1611—1620.
4. *Rutter M.D., Saunders B.P., Schofield G. et al.* Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut 2004; 53: 256—260.
5. *Marion J.F., Waye J.D., Present D.H. et al.* Chromoendoscopytargeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2342—2349.
6. *Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M. et al.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 124: 880—888.
7. *Dekker E., van den Broek F.J., Reitsma J.B. et al.* Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. Endoscopy 2007; 39: 216—221.
8. *van den Broek F.J., Fockens P., van Eeden S. et al.* Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. Gut 2008; 57: 1083—1089.
9. *Davies J., Burke D., Olliver J.R. et al.* Methylene blue but not indigo carmine causes DNA damage to colonocytes in vitro and in vivo at concentrations used in clinical chromoendoscopy. Gut 2007; 56: 155—156.
10. *Kudo S., Tamura S., Nakajima T. et al.* Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc 1996; 44: 8—14.
11. *Matsumoto T., Nakamura S., Jo Y. et al.* Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1827—1833.
12. *Cairns S., Scholefield J.H.* Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. Gut 2002; 51: Suppl 5: V1—V2.
13. *Rutter M., Saunders B., Wilkinson K. et al.* Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004; 126: 451—459.
14. *Barclay R.L., Vicari J.J., Doughty A.S. et al.* Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. N Engl J Med 2006; 355: 2533—2541.
15. *Toruner M., Harewood G.C., Loftus E.V.Jr. et al.* Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 428—434.
16. *Odze R.D., Farraye F.A., Hecht J.L. et al.* Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 534—541.
17. *Rubin P.H., Friedman S., Harpaz N. et al.* Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. Gastroenterology 1999; 117: 1295—1300.
18. *Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H. et al.* Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. Gastrointest Endosc 2004; 60: 334—339.
19. *Bernstein C.N., Shanahan F., Weinstein W.M.* Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? Lancet 1994; 343: 71—74.
20. *Befrits R., Ljung T., Jaramillo E. et al.* Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a followup study. Dis Colon Rectum 2002; 45: 615—620.
21. *Lim C.H., Dixon M.F., Vail A. et al.* Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. Gut 2003; 52: 1127—1132.
22. *Ullman T., Croog V., Harpaz N. et al.* Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 125: 1311—1319.
23. *Connell W.R., Lennard-Jones J.E., Williams C.B. et al.* Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1994; 107: 934—944.
24. *Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H. et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut 2004; 53: 1813—1816.

Европейский союз медицинских специалистов и Европейский совет по гастроэнтерологии: критерии качества подготовки врачей-гастроэнтерологов

Источник: The EUMS and the EBG. The European Board of Gastroenterology. Blue Book 2008

ЕСМС и ЕСГ

Структура ЕСМС

Европейский союз медицинских специалистов (ЕСМС) (по-французски L'Union Europeenne des Medecins Specialistes — UEMS) был основан в 1958 г., спустя год после создания Европейского экономического сообщества (ЕЭС). ЕСМС является официальным органом, представляющим всех медицинских специалистов в Европейском сообществе. ЕСМС формируется из работающих специалистов-медиков, делегируемых профессиональными объединениями их стран. Структура организации включает исполнительный комитет и 37 специализированных секций, по одной для каждой дисциплины, официально признаваемой, по меньшей мере, одной третью государств-членов. Некоторые специалисты, не уполномоченные создавать самостоятельные подразделения, входят в существующие секции. ЕСМС сотрудничает с Европейской комиссией, Консультативным комитетом по подготовке медицинских кадров и Постоянным комитетом.

ЕСМС не получает финансовой поддержки ЕЭС и существует за счет членских взносов профессиональных объединений государств-членов.

Секция гастроэнтерологии ЕСМС

Эта секция включает по два делегата от каждой из 30 стран — членов ЕСМС (27 государств ЕЭС, Норвегия, Исландия и Швейцария), а также представителя Постоянной рабочей группы молодых врачей Европы (ПРГ). Делегаты назначаются национальными медицинскими ассоциациями. Азербайджан, Хорватия, Грузия, Израиль и Турция имеют статус ассоциированных государств, а Беларусь, Босния и Герцеговина, Россия и Украина — статус наблюдателей. Две гастроэнтерологические организации (Европейская ассоциация по изучению печени и Ассоциация национальных обществ эндокринологии Европы и Средиземноморья) также представлены наблюдателями.

Европейский совет по гастроэнтерологии (ЕСГ)

Европейский совет по гастроэнтерологии был создан в 1992 г. в качестве рабочего органа, в состав которого входят не более чем по два представителя от каждой страны, один представитель Секции гастроэнтерологии ЕСМС и один — национального общества гастроэнтерологии. Два делегата от каждой страны необходимы, чтобы уравновесить интересы клиницистов и исследователей-теоретиков.

ЕСГ осуществляет следующие основные функции:

— устанавливает стандарты подготовки специалистов в области гастроэнтерологии и обеспечивает их соблюдение;

— разрабатывает предложения по развитию непрерывного медицинского образования (повышения квалификации) и контроля его качества;

— организует обмен стажерами и практикантами;

— собирает данные демографической статистики.

ЕСГ имеет следующие рабочие подкомитеты: комитет по медицинской подготовке и сертификации учебных программ, комитет по непрерывному медицинскому образованию (НМО) и медицинским кадрам. Качество непрерывного медицинского образования анализируется комитетом по оценке НМО ЕСГ и Объединенной европейской гастроэнтерологической федерации (EBG-UEGF).

Повседневная деятельность Секции гастроэнтерологии ЕСМС и ЕСГ осуществляется исполнительным комитетом, в состав которого входят президент секции, президент совета, генеральный секретарь и казначей. Заседания секции и совета проходят дважды в год во время ежегодно проводимых весенней и осенней недель объединенной европейской гастроэнтерологической федерации (UEGW).

Сертификация программ повышения квалификации

С целью повышения качества подготовки в области гастроэнтерологии ЕСГ проводит аккредитацию высококвалифицированных гастроэнтерологов и сертификацию учебных центров в государствах — членах ЕСМС.

— Гастроэнтерологи, специальная подготовка которых началась ранее 1 января 2004 г. и которые активно работают в этой области, аттестуются ретроспективно (получают ретроспективный сертификат) до 31 декабря 2010 г.

— Кандидаты, чья подготовка началась после 1 января 2004 г., должны были пройти ее в одном из учебных центров, сертифицированных ЕСГ, и/или в полном соответствии с требованиями, установленными ЕСГ (включающим освоение методов общетерапевтического обследования и ультразвукового исследования).

— После 1 января 2011 г. все кандидаты должны получать подготовку в сертифицированных учебных центрах; качество ее подлежит проспективной оценке и должно полностью соответствовать общепринятым европейским требованиям.

Кандидаты, удовлетворяющие всем этим условиям, получают сертификат членства в ЕСГ и право именоваться членами ЕСГ. Согласно правилам ЕСМС сертификат членства в ЕСГ выдается не ранее, чем через 2 года после получения аккредитации и национального диплома об образовании.

Инспектирование учебных центров

ЕСГ рекомендует инспектирование учебных центров с целью оценки качества предоставляемого ими обучения и рассматривает такие проверки как основной способ обеспечения должного уровня подготовки гастроэнтерологов. Инспектирования являются наиболее эффективным инструментом мониторинга высоких стандартов обучения в условиях конкурентного спроса

на предоставляемые услуги и сокращения имеющихся ресурсов.

Приветствуется стремление преподавателей существующих или проектируемых учебных центров получить сертификат членства в ЕСГ (ретроспективный сертификат).

С целью повышения качества инспектирования оно должно проводиться двумя независимыми экспертами, назначаемыми ЕСГ. Эксперты выбираются из числа специалистов, работающих в учреждениях другой страны, которые подлежат аналогичным проверкам. Каждые 5 лет путем анкетирования проводится повторная проверка работы каждого учебного центра. Наиболее существенные изменения в его деятельности доводятся до сведения комитета по медицинской подготовке и сертификации учебных программ. Учреждение, удовлетворяющее всем требованиям ЕСГ, получает диплом учебного центра ЕСГ. Учреждению, удовлетворяющему большинству, но не всем требованиям ЕСГ, выдается удостоверение о проведенной проверке вместе с характеристикой его деятельности. Инспектирование учебных центров имеет также целью стимулировать внедрение национальных программ обучения, подготовки инспекторов и сертификации. Важнейшее значение придается качеству индивидуальных национальных программ подготовки специалистов. Отчеты об инспекторских проверках отдельных центров должны содержать примеры надлежащей учебной практики, которые могут быть использованы другими центрами.

Критерии качества подготовки

Теоретические знания

В процессе специальной подготовки обучающиеся должны получить твердые теоретические знания этиологии, патогенеза, развития, клинической симптоматики и способов лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также гепатопанкреатобилиарной системы. Обучающиеся должны получить сведения по гистопатологии, микробиологии и паразитологии, клинической патологии, диетологии, онкологии, иммунологии, фармакологии, генетике, молекулярной биологии, эпидемиологии и статистике. Кроме того, они должны иметь представление о планировании штатов медицинских учреждений, экономике здравоохранения и медицинской этике.

Клинический опыт — мультидисциплинарный подход

Обучающиеся должны сознавать свою ответственность за клиническое состояние стационарных и поликлинических больных с самыми разнообразными острыми и хроническим заболеваниями желудочно-кишечного тракта и их осложнениями, при которых требуется медикаментозное и хирургическое лечение либо назначение энтерального или парентерального питания.

Лечение больных должно осуществляться на основе мультидисциплинарного подхода с привлечением хирургов, патоморфологов и врачей лучевой диагностики, а при необходимости также других специалистов, включая работников учреждений первичной медицинской помощи и коммунальных служб.

Информационное посредничество

Особое внимание следует уделять моделям, в которых центральное место занимает пациент и которые предполагают повышение уровня информированности и просвещения больных. Учебный курс должен обеспечить развитие у обучающихся умения понимать и решать психологические проблемы, связанные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Клиническая компетенция

Клиническая компетенция приобретается в процессе самостоятельной работы на оплачиваемых должностях, занимаемых в порядке открытой и прозрачной конкуренции. Неотъемлемым компонентом учебной программы является участие в контроле клинических действий и работе мультидисциплинарных групп. Следует активно поощрять стремление к самостоятельному обучению и работе по индивидуальным планам.

Клинические исследования

Обучающиеся должны быть ознакомлены с методиками общепринятых лабораторных исследований, а также с визуализационными диагностическими технологиями, такими как эндоскопия, ультразвуковое и рентгеновское исследования (включая компьютерную магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию), рентгенохирургические методы и изотопные исследования. От обучающихся требуется знание ограничений и противопоказаний к использованию этих методов, возможных осложнений и способов их устранения, а также сопутствующих расходов.

Практические занятия

Обучающиеся должны получить адекватную подготовку и компетенцию, необходимые для проведения ряда практических процедур, считающихся основополагающими в гастроэнтерологии. Они перечислены в приводимой ниже таблице. Выполнение этих процедур регистрируется в дневнике практиканта и удостоверяется подписью преподавателя.

Уровень компетенции оценивается и документируется преподавателем. Совет принимает во внимание, что отдельные обучающиеся неравномерно осваивают эндоскопические процедуры.

Считается, что обучающийся полностью освоил технику колоноскопии, если он (она) правильно проводит

Минимальное число процедур

1.	Эндоскопические исследования		
	1.1	Эзофагогастродуоденоскопия	200
	1.2	Методы остановки кровотечения при варикозном расширении вен пищевода и других форм кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта	30
	1.3	Колоноскопия (при наличии навыков эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта)	100
	1.4	Полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки и гемостатические процедуры в нижних отделах желудочно-кишечного тракта	50
	1.5	Ректороманоскопия	50
2.	Абдоминальная пункция и/или биопсия под ультразвуковым контролем или без него		50
3.	Абдоминальные ультразвуковые исследования		300

интубацию слепой кишки у 85—90% пациентов. Этот уровень компетенции документируется контролирующим специалистом. Некоторые обучающиеся достигают его только после проведения 200 процедур.

Критерии оценки учебных центров и преподавательского состава

Подготовка в области гастроэнтерологии осуществляется на базе университетов или афилированных институтов, либо учреждений, обеспечивающих эквивалентное обучение и исследовательские программы, либо университетских клиник, предоставляющих полный набор медицинских, хирургических и диагностических услуг. Учебные помещения должны располагать необходимыми для проведения подготовки площадями, иметь библиотеку, средства обработки и передачи информации, а также предоставлять возможности для индивидуальных занятий обучающихся. Отделения гастроэнтерологии, хирургии, медицинской радиологии и патологии должны быть оснащены стандартным оборудованием, обеспечивающим надлежащий уровень преподавания и клинической подготовки.

Обучающиеся могут участвовать в циклах подготовки на базе нескольких учебных центров. Каждый такой центр, а также весь их комплекс инспектируются экспертами ЕСГ. ЕСГ рекомендует сотрудничающим центрам действовать единой группой.

Преподавательский состав

Деятельность преподавательского состава и администрации учебного центра независимо от его структуры должна быть направлена на подготовку специалистов с использованием соответствующих площадей, оборудования и финансирования, обеспечивающих приоритет потребностей обучения перед предоставлением услуг. Большинство преподавателей должны быть членами ЕСГ.

Преподаватели должны иметь опыт не только клинической работы в области гастроэнтерологии, но и преподавания этой дисциплины, отдавая свое время, силы и энтузиазм реализации учебных программ. Преподаватели должны регулярно посещать собрания междисциплинарных групп с участием хирургов, патоморфологов и врачей лучевой диагностики. Штат преподавателей должен быть достаточно большим, чтобы обеспечивать контроль клинической работы и практических занятий обучающихся.

Каждому обучающемуся выделяется индивидуальный куратор. Оптимальное соотношение обучающихся и преподавателей близко к 1:1.

Должны регулярно проводиться рабочие совещания, мультидисциплинарные конференции, собрания персонала и семинары. Следует поощрять посещение (а в последующем и активное участие) обучающимися локальных, региональных, национальных и международных съездов.

Публикации и научная работа

Учебные центры и программы должны активно содействовать развитию научных исследований и совершенствованию клинической практики. Требуется подтверждение медицинской грамотности (информированности по вопросам охраны здоровья). Обучающиеся должны быть авторами основного материала, по меньшей мере, 2 публикаций в журналах, индексируемых в Current Contents. Публикации могут иметь форму описания клинического случая, обзора, передовой статьи и, разумеется, научного исследования. Кроме того, каждый обучающийся должен представить 2 сообщения на конференции по гастроэнтерологии, признаваемой ЕСГ.

Продолжительность подготовки

Директивой Европейского сообщества ЕЕС/16/93 предусматривается минимальная продолжительность подготовки по различным специальностям. ЕСГ рекомендует шестилетнюю подготовку по гастроэнтерологии или эквивалентное обучение без отрыва от производства. Программа такой подготовки включает двухлетний курс изучения внутренних болезней (общая терапия) и, по меньшей мере, трехлетний цикл подготовки в области клинической гастроэнтерологии. Секцией внутренних болезней ЕСМС разработаны методические указания по подготовке в области общей терапии, которыми и следует руководствоваться.

Практические занятия по гастроэнтерологии

На протяжении периода подготовки обучающиеся приобретают практические навыки под наблюдением соответствующих специалистов. При ретроспективной оценке уровня подготовки обучающиеся представляют дневники, заверенные подписью куратора. Ниже приведен перечень минимального числа процедур, которые должен провести обучающийся. Этот перечень служит ориентиром как для обучающихся, так и для преподавателей. Однако лишь выполнение предусмотренного числа процедур не может служить показателем степени квалификации. Желательна и необходима документированная оценка компетенции обучающихся их кураторами на местах.

Абдоминальное ультразвуковое исследование

ЕСГ придерживается согласованного мнения, что обучение методикам ультразвукового исследования является крайне желательным и перспективным элементом подготовки специалистов-гастроэнтерологов. Однако Совет принимает во внимание, что в настоящее время не все центры в отдельных странах располагают возможностями для такой подготовки. Кроме того, еще недостаточно установлена связь между критериями качества обучения, оптимальным набором необходимого оборудования и кооперацией с коллегами-радиологами. Секция лучевой диагностики ЕСМС разделяет это мнение. До приведения имеющихся возможностей в соответствие с критериями качества подготовки ЕГС рекомендует учебным центрам и их преподавательскому составу упорно работать над освоением теории и практики обучения методам ультразвукового исследования и изыскивать ресурсы для предоставления такой подготовки заинтересованным практикантам. Обучение технике абдоминального ультразвукового исследования является предпосылкой освоения метода ультразвуковой эндоскопии.

Новейшие факультативные методы и дисциплины

В данном разделе рассматриваются узкие специальности, навыки и методики, которые не являются базовыми в гастроэнтерологии. Поэтому владение ими не является обязательным для получения диплома ЕСГ. Тем не

менее, обучающимся может быть предоставлена возможность ознакомиться с некоторыми новейшими методами, их ограничениями и показаниями к применению, а также освоить их практическое использование. Такие случаи должны регистрироваться в дневниках обучающихся. В будущем обучение этим методам может войти в программу обязательной подготовки. Указанное ниже минимальное число процедур служит исключительно для ориентировки; оно может быть существенно увеличено.

1.	Усовершенствованная методика терапевтической эндоскопии, например стентирование, лазерные методы, дилатация стриктур	150
2.	Диагностическая и терапевтическая эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)	150
3.	Процедуры для оценки функции пищевода, тонкой и толстой кишки (например, pH-метрия и манометрия)	50
4.	Ультразвуковые эндоскопические исследования	150
5.	Диагностическая лапароскопия	50

Многие обучающиеся могут получить подготовку по новейшим, факультативным дисциплинам, включая следующие:

1. Хирургическая проктология.
2. Лечение больных после пересадки печени и комбинированной патологией печени.
3. Онкология желудочно-кишечного тракта.
4. Современные методы искусственного питания.
5. Генетика желудочно-кишечной патологии.
6. Интервенционная радиология.
7. Эпидемиология.

Заявка на ретроспективную сертификацию членства в ЕСГ

Гастроэнтерологи:

— имеющие национальную аккредитацию/диплом сертифицированного специалиста в области гастроэнтерологии в государстве-члене ЕСМС;

— активно работающие в качестве гастроэнтеролога;

— опубликовавшие 2 статьи и сделавшие 2 сообщения на заседаниях национальных обществ, которые могут быть аттестованы представителем ЕСГ;

— начавшие подготовку до 1 января 2004 г.;

должны заполнить следующую форму заявки (ЕСГ 5).

Заполненная форма заявки (ЕСГ 5) направляется по электронной почте только исполнительному секретарю ЕСГ: febgapplications@eubog.org

К направляемой форме заявки (ЕСГ 5) прилагаются следующие документы:

— отсканированная копия паспорта (или в отсутствие паспорта национальное удостоверение личности) с фотографией, подписью, номером, датой и местом рождения, датой выдачи и датой окончания срока действия;

— отсканированная копия документа национальной аккредитации/диплома сертифицированного специалиста в области гастроэнтерологии;

— отсканированная копия банковского перевода на сумму 250 евро на счет The Section of Gastroenterology, EUMS, Banque Generale Luxemburg, 50 av. JF Kennedy L-2951, Люксембург, номер счета (IBAN): LU47 0030 0109 1080 0000 Bankswift/BIC: BGLLLULL.

Заявка на проспективную сертификацию членства в ЕСГ

Кандидатуры обучающихся в сертифицированных учебных центрах ЕСГ могут оцениваться ретроспективно.

До окончания периода подготовки в области гастроэнтерологии обучающийся заполняет форму заявки (ЕСГ 2), которая визируется руководителем учебной программы. Заполненная форма направляется председателю Комитета по медицинской подготовке и сертификации учебных программ:

Dr. Fernando Azpiroz
Digestive Department
Hospital General Vall d'Hebron
08035 Barcelona
Испания

Вместе со следующими документами:

— копия паспорта;

— копия документа национальной аккредитации/диплома;

— полная автобиография (CV) с подробностями учебной подготовки,

— банковский перевод на сумму 250 евро на счет The Section of Gastroenterology, EUMS, Banque Generale Luxemburg, 50 av. JF Kennedy L-2951, номер счета (IBAN): LU47 0030 0109 1080 0000 Bankswift/BIC: BGLLLULL.

В конце периода подготовки ЕСГ затребует следующие документы для проведения оценки:

— копия документов национальной аккредитации специалиста в области гастроэнтерологии;

— копия документа национальной аккредитации по гастроэнтерологии;

— полная автобиография (CV) с подробностями учебной подготовки;

— краткая справка о полученной подготовке, заверенная преподавателями учебного центра.

ЕСГ рассматривает поданные заявки дважды в год (в мае—июне и октябре). Сертификат членства в ЕСГ выдается не ранее чем через 2 года после получения аккредитации и национального диплома об образовании.

Заявка на аттестацию учебного центра ЕСГ по гастроэнтерологии

Заполненная форма заявки на аттестацию учебного центра ЕСГ (ЕСГ 3) направляется председателю Комитета по медицинской подготовке и сертификации учебных программ:

Dr. Fernando Azpiroz
Digestive Department
Hospital General Vall d'Hebron
08035 Barcelona
Испания

Вместе со следующими документами:

— банковский перевод на сумму 2000 евро на счет The Section of Gastroenterology, EUMS, Banque Generale Luxemburg, 50 av. JF Kennedy L-2951, номер счета (IBAN): LU47 0030 0109 1080 0000 Bankswift/BIC: BGLLLULL.

Одновременно все ведущие члены преподавательского состава учебного центра заполняют форму ЕСГ 5 для получения сертификата членства в Европейском совете по гастроэнтерологии. Указанная сумма предназначена для покрытия транспортных расходов, проживания и непредвиденных расходов инспекторов ЕСГ.

ЕСГ 2

Форма заявки
Для получения (проспективно) диплома/сертификата членства в Европейском совете по гастроэнтерологии

Форма заявки

Для получения диплома/сертификата членства в Европейском совете по гастроэнтерологии (ЕСГ 2)
я, нижеподписавшийся, прошу рассмотреть мою кандидатуру на членство в Европейском совете по гастроэнтерологии и выдать мне диплом члена ЕСГ.

Подпись кандидата	Дата		
ЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ			
Имя и фамилия			
РАБОЧИЙ АДРЕС	ДОМАШНИЙ АДРЕС		
Название учреждения	Улица		
Улица	Город		
Город и почтовый индекс	Почтовый индекс		
Страна	Страна		
Телефон	Телефон		
Факс	Факс		
E-mail	E-mail		
Дата рождения			
Место и страна рождения			
Гражданство			
ДОРЕГИСТРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА			
Страна дорегистрационной подготовки			
Медицинский институт/Университет (название и полный почтовый адрес)			
Дата окончания			
ПОСЛЕРЕГИСТРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА			
Страна послерегистрационной подготовки			
ОБЩАЯ ПОДГОТОВКА			
Клиника/больница/учебная программа			
Руководитель подготовки			
Период подготовки		с	по
Средняя частота вызовов и дежурств на протяжении периода обучения			
Число поступлений больных с обострениями общего состояния на протяжении суточного дежурства			
СПЕЦИАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА			
1.	Клиника и больница		
	Руководитель подготовки		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
2.	Клиника и больница		
	Руководитель подготовки		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
3	Клиника и больница		
	Руководитель подготовки		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
4	Клиника и больница		
	Руководитель подготовки		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
* В случае прохождения подготовки более чем в 4 учебных центрах или в течение более 4 периодов представьте соответствующие данные по приведенной схеме.			
Методы, применяемые в гастроэнтерологии			
Ультразвуковые исследования брюшной полости	*Число =		
Абдоминальная пункция/биопсия печени	*Число =		

Форма заявки *(продолжение)*

Эндоскопия	
Эзофагогастродуоденоскопия	*Число =
Колоноскопия	*Число =
Гибкая сигмоидоскопия	*Число =
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)	*Число =
Ректороманоскопия	*Число =
Жесткая сигмоидоскопия	*Число =
*Заверяется руководителем учебной программы	

НАУЧНАЯ РАБОТА	
Число устных сообщений	В рамках местных мероприятий
	На национальных форумах
	На международных форумах
Число публикаций в рецензируемых журналах	В качестве первого автора
	В качестве соавтора

НАЦИОНАЛЬНАЯ АККРЕДИТАЦИЯ	
1	Сертификат по гастроэнтерологии выдан
	Дата
2	Сертификат по _____выдан
	Дата

НЕОБХОДИМО ПРИЛОЖИТЬ	
Проспект/план подготовки	
Заверенное резюме программы Вашей персональной подготовки	
Исправленный и дополненный вариант автобиографии	
Копии национальных аккредитаций и дипломов	
Копия банковского перевода на сумму 250 евро на счет ЕСГ (см. Blue book, стр. 12)	
Форму заявки (ЕСГ 2) и, при необходимости, сертификат учебного центра	
Рекомендацию руководителя учебной программы	

Рекомендация кандидата и согласие приглашать инспекторов ЕСГ для проведения проверок

Я, руководитель учебной программы,

Подтверждаю, что кандидат д-р _____

зарегистрирован в качестве врача, ведущего практику в данной стране и удовлетворяющего всем принятым в ней требованиям к специальной подготовке как составной части нашей учебной программы.

Я подтверждаю также, что кандидат мне лично известен и может быть рекомендован в члены ЕСГ.

Я сознаю и соглашаюсь с тем, что для получения кандидатом диплома Европейского совета по гастроэнтерологии может потребоваться посещение учебного центра двумя членами ЕСГ, которым должна быть предоставлена возможность общения с членами преподавательского состава и стажерами.

Я также сознаю и соглашаюсь с тем, что меня и/или моих коллег могут просить заполнить подробную анкету о нашем учебном центре (ЕСГ 3) и что может потребоваться ретроспективная оценка его учебной программы экспертами Европейского совета по гастроэнтерологии (ЕСГ 5).

Наконец, я подтверждаю, что наш центр готов выполнить следующие условия:

— выплатить регистрационный взнос центра в сумме 2000 евро;

— выплатить по 250 евро за каждого члена преподавательского состава, получающего диплом Европейского совета по гастроэнтерологии.

Подпись _____

Дата _____

ЕСГ 3

Форма заявки на аттестацию учебного центра Европейского совета по гастроэнтерологии

Название учреждения или группы учреждений			
Название подразделения(й)/ротация			
Адрес		Факс	
Телефон			
E-mail			
СТАТУС УЧРЕЖДЕНИЯ В ДАННОЙ СТРАНЕ			
Соответствующим компетентным национальным органом разрешена клиническая и преподавательская работа в области гастроэнтерологии			Да/нет
Университетская клиника			Да/нет
Филиал университетской клиники			Да/нет
В случае ротации мест прохождения подготовки руководитель учебной программы в каждом учреждении заполняет соответствующие разделы (стр. 20—22) данной формы			
АССОЦИИРОВАННЫЕ БОЛЬНИЦЫ/КЛИНИКИ			
1	Название учреждения		
	Название отдела/ротация		
	Адрес		
	Телефон	Факс	
	E-mail		
	Университетская клиника		Да/нет
	Филиал университетской клиники		Да/нет
	Аттестован соответствующим национальным органом для проведения подготовки в области гастроэнтерологии		Да/нет
2	Название учреждения		
	Название отдела/ротация		
	Адрес		
	Телефон	Факс	
	E-mail		
	Университетская клиника		Да/нет
	Филиал университетской клиники		Да/нет
	Аттестован соответствующим национальным органом для проведения подготовки в области гастроэнтерологии		Да/нет
3	Название учреждения		
	Название отдела/ротация		
	Адрес		
	Телефон	Факс	
	E-mail		
	Университетская клиника		Да/нет
	Филиал университетской клиники		Да/нет
	Аттестован соответствующим национальным органом для проведения подготовки в области гастроэнтерологии		Да/нет
Аттестованы ли эти учреждения Европейским советом по гастроэнтерологии (заинтересованы ли в получении такой аттестации)?			
1.			
2.			
3.			

*Пожалуйста, скопируйте предшествующий раздел и заполните соответствующие графы при наличии более 3 ассоциированных больниц/клиник.

СПИСОК ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ В ВАШЕЙ КЛИНИКЕ	
1.	
2.	
3.	
4.	
НАЗВАНИЯ ДОЛЖНОСТЕЙ СТАЖЕРОВ	
1.	
2.	
3.	
4.	

СТАРШИЙ ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКИЙ СОСТАВ КЛИНИКИ, ПРИВЛЕКАЕМЫЙ К ПОДГОТОВКЕ ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ		
1	Звание, фамилия, квалификация и занимаемая должность	
	Член ЕСГ	Да/нет
		Дата отправки заявки
	Число палатных обходов в неделю	
	Число поликлинических приемов в неделю	
2	Звание, фамилия, квалификация и занимаемая должность	
	Член ЕСГ	Да/нет
		Дата отправки заявки
	Число палатных обходов в неделю	
	Число поликлинических приемов в неделю	
3	Звание, фамилия, квалификация и занимаемая должность	
	Член ЕСГ	Да/нет
		Дата отправки заявки
	Число палатных обходов в неделю	
	Число поликлинических приемов в неделю	
4	Звание, фамилия, квалификация и занимаемая должность	
	Член ЕСГ	Да/нет
		Дата отправки заявки
	Число палатных обходов в неделю	
	Число поликлинических приемов в неделю	
5	Звание, фамилия, квалификация и занимаемая должность	
	Член ЕСГ	Да/нет
		Дата отправки заявки
	Число палатных обходов в неделю	
	Число поликлинических приемов в неделю	
*При наличии более 5 членов старшего преподавательского состава, пожалуйста, представьте сведения о них в форме таких же таблиц		

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКИ		
Занимается ли гастроэнтерологическая клиника вопросами общей терапии		Да/нет
Количество коек:	Общее	
	Преимущественно для больных с желудочно-кишечными заболеваниями (см. стр. 27)	
Количество ежегодно поступающих больных:	Для общетерапевтического лечения	
	Для лечения желудочно-кишечных заболеваний	

Проводимые в клинике эндоскопические исследования

	Число исследований в неделю	**Число ежегодно проводимых процедур**
Эзофагогастродуоденоскопия		
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)		
Гибкая сигмоидоскопия		
Колоноскопия		

Используемые методики в терапевтической эндоскопии (ежегодное число)

Баллонное расширение	Склерозирующая терапия/бандажирование варикозно-расширенных вен
Лазеротерапия	Введение трубки для чрескожной эндоскопической гастротомии
Сфинктеротомия	Удаление желчных камней
Стентирование желчных протоков	Полипэктомия
Эндоскопическая ультразвуковая биопсия	Эндоскопическая резекция слизистой оболочки

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ		
Получают ли обучающиеся подготовку по ультразвуковым исследованиям (укажите где)		
В клинике		
В лучевой диагностике		
В ассоциированной клинике		
Нет		
ТИПИЧНЫЕ ОБЯЗАННОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ		
Еженедельное расписание	Первая половина дня	Вторая половина дня
Понедельник		
Вторник		
Среда		
Четверг		
Пятница		
Дежурства по вызову (пожалуйста, конкретизируйте)		
РАБОТА В ПОЛИКЛИНИКЕ		
Число приемов в неделю		
Профиль поступающих больных/специальность (число в неделю)	Новые	Повторные
Гастроэнтерология		
Гепатология		
Общая терапия		
Преподавательская работа — укажите вид (чтение лекций, кураторство, «прикроватное» обучение, и т.д.)		
Для студентов		
Для специалистов		
Для других категорий обучающихся (пожалуйста, конкретизируйте)		
Участие обучающихся в проводимых проверках		
Обходы и собрания персонала (укажите число в неделю)		
С участием других специалистов (большие обходы)		
С участием хирургов		
С участием специалистов по лучевой диагностике		
С участием патоморфологов		
Совместные		
С участием других специалистов (психиатров и т.д.)		
БИБЛИОТЕЧНЫЕ СРЕДСТВА		
ОФИСНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ		
УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ УЧЕБНЫХ ОТПУСКОВ		
СРЕДСТВА СПЕЦИАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ		
По терапевтической эндоскопии (конкретизируйте)		
По капсульной эндоскопии (конкретизируйте)		
По оценке сократительной способности органов ЖКТ (конкретизируйте)		
Для проведения дыхательных тестов (конкретизируйте)		
Для проведения лабораторных анализов (конкретизируйте)		
По лапароскопии (конкретизируйте)		
По гепатологии (конкретизируйте)		

Программа научных исследований клиники (приложите перечень публикаций)

Инспектирование учебных центров (ЕСГ 4)

Европейская программа подготовки подробно описана в Blue Book (ЕСГ). При оценке соответствия учебных центров и программ требованиям ЕСГ необходимо иметь в виду следующее:

1. Продолжительность учебной программы должна быть не менее 6 лет, включая двухлетний курс изучения внутренних болезней (общая терапия) и, по меньшей мере, трехлетний цикл подготовки в области клинической гастроэнтерологии. Еще один год может быть посвящен научной работе или по желанию обучающихся специальной подготовке, например, современным методам эндоскопии и гепатологии.

2. Подготовка должна проводиться на базе университетской клиники либо группы сотрудничающих университетов или их филиалов.

3. Штат учебного центра должен включать несколько (не менее одного) специалистов высшей квалификации в области гастроэнтерологии или гепатологии, каждый из которых должен проводить как минимум 5 занятий в неделю.

4. Учебный центр должен обеспечивать адекватную клиническую подготовку и воспитывать у обучающихся ответственность за клиническое состояние стационарных и поликлинических больных, однако рабочая нагрузка не должна быть слишком значительной и лишать обучающихся возможности посвящать достаточно времени самостоятельным занятиям. Примерно половину всего времени они должны уделять клинической работе, а остальное делить между самостоятельными занятиями, преподавательской и научной деятельностью.

5. Учебная программа должна включать формальную подготовку по эндоскопии и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

6. Необходима современная система учета и регистрации.

7. Учебные центры должны располагать возможностями для обеспечения максимально высоких стандартов гастроэнтерологической практики, в том числе средствами для проведения клинических исследований и менеджмента.

8. Персонал учебного центра должен иметь достаточный клинической опыт (обслуживать адекватное число стационарных и поликлинических больных), а также опыт клинической работы во всех областях гастроэнтерологии.

9. Учебные центры должны располагать адекватной лабораторной базой, обеспечивающей достаточные площади для проведения занятий, контроль за ними и техническую оснащенность.

10. Учебные центры должны обеспечивать адекватное библиотечное обслуживание.

11. Необходима организация системы учебных отпусков, позволяющая обучающимся посещать профессиональные встречи как в данном регионе, так и за его пределами.

12. Необходима система контроля деятельности обучающихся со стороны Регионального комитета последипломной подготовки.

Обучение гастроэнтерологическим процедурам

Подготовка в области гастроэнтерологической эндоскопии и обучение другим методам должны проводиться в условиях адекватного контроля; обучающиеся должны вести дневники, внося в них данные о количестве выполненных процедур и особенностях контроля со стороны старших коллег. Инспектирующая группа должна обращать внимание на следующие моменты:

1. Дневники обучающихся должны быть доступны для просмотра.

2. Подготовка по эндоскопии желудочно-кишечного тракта должна осуществляться на базе учреждения, проводящего, по меньшей мере, 1000 эзофагогастродуоденоскопических (ЭГД) операций в год вместе с сопутствующими терапевтическими процедурами.

3. Учебный центр должен иметь соответствующее оборудование, в том числе эндоскопы в хорошем состоянии, а также необходимые видеосистемы и оптиковолоконную технику.

4. Обучающиеся должны получать инструкции по обращению с больными во время проведения эндоскопии, техническому обслуживанию, очистке и дезинфекции оборудования, технике безопасности, выявлению и устранению возможных осложнений эндоскопии.

5. Подготовка по колоноскопии должна осуществляться на базе учреждения, проводящего, по меньшей мере, 200 процедур в год.

6. Учреждение должно быть оснащено современным оборудованием для колоноскопии, а также при необходимости и оборудованием для проведения рентгеноскопии.

7. Каждый обучающийся должен успешно выполнить 50 колоноскопических процедур под наблюдением инструктора и только после этого может быть допущен к самостоятельной работе.

8. Обучающиеся должны получить подготовку по использованию методов полипэктомии, они должны быть хорошо осведомлены о рисках, связанных с проведением этой операции.

9. Следует поощрять стремление обучающихся посещать занятия по эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и колоноскопии.

10. Обучающиеся должны иметь возможность получить теоретическую и практическую подготовку по ультразвуковому исследованию органов брюшной полости на базе либо специализированной гастроэнтерологической клиники, либо сотрудничающего центра, например лучевой диагностики.

11. Каждый обучающийся должен выполнить, по крайней мере, 300 ультразвуковых исследований и не менее 50 абдоминальных биопсий под контролем инструктора.

Инспектирование учебных центров (ЕСГ 4)

Перечень позиций, подлежащих проверке инспекторами	
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	
Учреждение	
Клиника	
Руководитель учебной программы	
Дата посещения	
Фамилии инспекторов	
ПОМЕЩЕНИЯ УЧЕБНОГО ЦЕНТРА	
Примерное время постройки	
Качество построек	
Количество коек в клинике	
ДРУГИЕ КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРИИ В БОЛЬНИЦЕ	
Хирургическая клиника	
Отделение интенсивной терапии	
Клиника лучевой диагностики	
Патоморфологическая лаборатория	
Биохимическая лаборатория	
Клиника психиатрии	
Лаборатория радиоизотопной диагностики	
Микробиологическая лаборатория	
Клиника для больных диабетом	
Прочие	
ДРУГИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ	
Библиотека	
Клиническая лаборатория	
Учебные комнаты	
Конференц-зал	
Аудитория	
РАБОТА КЛИНИКИ ПО УЗКИМ СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ	
Гастроэнтерология	
Кардиология	
Пульмонология	
Эндокринология	
Гематология	
Нефрология	
Инфекционные болезни	
Онкология	
Прочие	

РАБОЧАЯ НАГРУЗКА	
Число коек в медицинском учреждении	
Число больных принимаемых медицинским учреждением	
Поликлиника внутренних болезней	
Отделение гастроэнтерологии в составе медицинской клиники/учреждения	
Число коек в отделении гастроэнтерологии	
Размещение и внутренняя структура отделения гастроэнтерологии	

ШТАТЫ УЧЕБНОГО ЦЕНТРА	
Образование и стаж работы руководителя учебной программы	
Число гастроэнтерологов высшей квалификации	
Число лиц, получающих подготовку по гастроэнтерологии	
Сотрудничество с другими учреждениями	
Имеется ли у учебного центра полная 3—4-летняя программа подготовки?	
Осуществляет ли учебный центр официальное сотрудничество с другими учреждениями, готовящими гастроэнтерологов?	
Аттестованы ли эти учреждения ЕСГ?	
Названия сотрудничающих учреждений	
ОТДЕЛЕНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ	
Население обслуживаемого региона	
Дополнительный обслуживаемый регион (если имеется)	
Обслуживаемый регион, особые характеристики (если имеются)	
РАБОЧАЯ ЗАГРУЗКА (ГОДОВАЯ)	
Примерное число пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями	
Число стационарных больных с острыми желудочно-кишечными заболеваниями и число принимаемых в плановом порядке	
Примерное число амбулаторных больных с желудочно-кишечными заболеваниями	
Число новых/остающихся под наблюдением больных	
ПРИМЕРНОЕ ГОДОВОЕ ЧИСЛО БОЛЬНЫХ С	
Заболеваниями пищевода	
Язвами желудка и двенадцатиперстной кишки	
Неязвенной диспепсией	
Желудочно-кишечными кровотечениями	
Заболеваниями печени и желчных путей	
Заболеваниями поджелудочной железы	
Воспалительными заболеваниями кишечника	
Функциональными кишечными расстройствами и синдромом раздраженного кишечника	
Неполноценным питанием	
Инфекционным гастроэнтеритом	
Новообразованиями желудочно-кишечного тракта	

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ		
Разборы клинических случаев желудочно-кишечных заболеваний		
Клуб гастроэнтерологических журналов		
Эндоскопия	Индивидуальные занятия	
	Видео/ДВД библиотека	
	Эндоскопический тренажер	
	Магнитно-резонансная колоноскопия (технология Scopeguide)	
Совместные собрания/конференции (ежемесячное количество) с участием		
Хирургов		
Патологов		
Врачи лучевой диагностики		
Психиатров		

ЕСГ 5

Форма заявки для получения диплома члена Европейского совета по гастроэнтерологии

Форма заявки

Для получения диплома члена ЕСГ
При недоступности PDF файлов см. документ Word на www.eubog.org
ТРЕБОВАНИЯ
— Начало обучения до 1 января 2004 г.;
— Активная работа в качестве гастроэнтеролога;
— Наличие 2 журнальных публикаций и 2 сообщений на заседаниях национальных обществ, которые могут быть аттестованы представителем ЕСГ;
— Наличие национальной аттестации/диплома сертифицированного специалиста в области гастроэнтерологии.
ПОРЯДОК ПОДАЧИ ЗАЯВКИ
Заявка подается по электронной почте на имя исполнительного секретаря ЕСГ: febgapplications@eubog.org
— форма ЕГС 5 (см. PDF файл или документ Word на febgapplications@eubog.org)
— отсканированная копия паспорта (или в отсутствие паспорта национальное удостоверение личности) с фотографией, подписью, номером, датой и местом рождения, датой выдачи и датой окончания срока действия;
— отсканированная копия документа национальной аккредитации/диплома сертифицированного специалиста в области гастроэнтерологии;
— отсканированная копия банковского перевода на сумму 250 евро на счет The Section of Gastroenterology, EUMS, Banque Generale Luxemburg, 50 av. JF Kennedy L-2951, Люксембург, номер счета (IBAN): LU47 0030 0109 1080 0000 Bankswift/BIC: BGLLLULL.

Я, нижеподписавшийся, начавший подготовку до 1 января 2004 г. и активно работающий как гастроэнтеролог, прошу ретроспективно рассмотреть мою кандидатуру на членство в Европейском совете по гастроэнтерологии и выдать мне диплом члена ЕСГ.

Настоящим подтверждаю достоверность и точность изложенных ниже сведений, а также готовность предоставить необходимые оригинальные документы по запросу Европейского совета по эндокринологии.

В случае предоставления мне диплома уполномочиваю ЕСГ внести меня в список членов Европейского совета по эндокринологии.

Отсканированная подпись кандидата _____ Дата _____

ЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ	
Фамилия для внесения в диплом (в соответствии с паспортом или удостоверением личности)	
Фамилия	
Имя	
РАБОЧИЙ АДРЕС	ДОМАШНИЙ АДРЕС
Название учреждения	Улица
Улица	Город
Город и почтовый индекс	Почтовый индекс
Страна	Страна
Телефон	Телефон
Факс	Факс
E-mail	E-mail
По какому адресу Вы хотели бы получить диплом (рабочий/домашний)	
Дата рождения	
Место и страна рождения	
Гражданство	
Номер паспорта	Страна
При отсутствии паспорта — номер национального удостоверения личности	
Страна	
ДОРЕГИСТРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА (ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ/УНИВЕРСИТЕТЕ)	
Страна дорегистрационной подготовки	
Медицинская школа/университет	
Дата окончания	

ПОСТРЕГИСТРАЦИОННАЯ НЕГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА			
Страна	Дата		
Специальности			
СПЕЦИАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ:			
1	Клиника или больница		
	Руководитель учебной программы		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
2	Клиника или больница		
	Руководитель учебной программы		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
3	Клиника или больница		
	Руководитель учебной программы		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
4	Клиника или больница		
	Руководитель учебной программы		
	Период подготовки	с	по
	Занимаемая должность		
При необходимости заполните и представьте дополнительные таблицы			
ТЕКУЩАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ			
КЛИНИЧЕСКАЯ РАБОТА			
Учреждение			
Настоящее положение	Специальность		
Город	Страна		
ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА			
Учреждение			
Настоящее положение	Специальность		
Город	Страна		
НАУЧНАЯ РАБОТА			
Учреждение			
Настоящее положение	Специальность		
Город	Страна		
ОСВОЕННЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ (СМ. РАНЕЕ)			
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости		Да	Нет
Биопсия печени		Да	Нет
ЭНДОСКОПИЯ			
Эзофагогастродуоденоскопия		Да	Нет
Колоноскопия		Да	Нет
Гибкая сигмоидоскопия		Да	Нет
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)		Да	Нет
ПУБЛИКАЦИИ			
Число устных сообщений	В рамках местных мероприятий		
	На национальных форумах		
	На международных форумах		

Число публикаций в рецензируемых журналах	В качестве первого автора
	В качестве соавтора
Число опубликованных сообщений на заседаниях национальных обществ, которые могут быть аттестованы национальным представителем ЕСГ	В качестве первого автора В качестве соавтора
Пожалуйста, приложите к заявке перечень публикаций	

Членство в гастроэнтерологических обществах
Национальная аккредитация

1	Сертификат специализации по гастроэнтерологии, выданный (кем)	
	Дата	Страна
	Сертификат специализации по_____(общей терапии или другим дисциплинам)	
	Выдан (кем)	Дата

Алгоритм ведения пациентов с хроническим панкреатитом

К.м.н А.В. ФАРБЕР[1], д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ[2]

[1]Международный медицинский центр «ОН КЛИНИК», Московское ГТУ Банка России; [2]ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ

An algorithm for the management of the patients presenting with chronic pancreatitis

A.V. FARBER[1], E.D. NIKONOV[2]

[1]ON KLINIK International Medical Centre, Moscow Central Territorial Administration of the Bank of Russia; [2]Federal state budgetary facility «Polyclinic No 1», Presidential Executive Office

В данной работе выделены обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, необходимые для уточнения этиологии хронического панкреатита и исключения его осложнений. Приводятся используемые в настоящее время и ранее существующие классификации хронического панкреатита, позволяющие понять этиологические, клинические и клинико-морфологические особенности заболевания и правильно сформулировать диагноз, обсуждается лечебная тактика. Освещаются положения российских федеральных стандартов диагностики и лечения пациентов с хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, стандарт лечения, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, стеаторея, протоковые изменения, классификация, кальцификация поджелудочной железы, псевдокиста, эндоскопическая ультрасонография.

Mandatory and supplementary laboratory and instrumental methods for the elucidation of etiology of chronic pancreatitis and prevention of its complications are considered. The modern and formerly used classifications of chronic pancreatitis are reviewed to gain a better understanding of specific etiologic, clinical, and clinico-morphological features and to improve diagnostics of this pathology. The relevant therapeutic strategies are discussed. Special emphasis is laid on selected provisions of the Russian Federal Standards for the diagnostics and treatment of the patients with chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, standards of medical care, pancreatic exocrine insufficiency, steatorrhea, ductal changes, classification, pancreatic calcification, pancreatic pseudocyst, endoscopic ultrasonography

Хронический панкреатит (ХП) — прогрессирующий воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ), в конечном итоге в течение нескольких лет приводящий к «циррозу» ПЖ [1—3]. Клинически ХП обычно характеризуется на начальной стадии острым рецидивирующим панкреатитом (ранняя стадия ХП) с последующим развитием прогрессирующей дисфункции и/или кальцификации ПЖ (поздняя стадия ХП). Злоупотребление алкоголем — наиболее заметный фактор риска развития ХП (70%), примерно в 25% случаев этиологию ХП выявить невозможно, к редким причинам ХП относятся генетические мутации, гиперпаратиреоидизм, травма или аутоиммунное повреждение [1, 3, 4].

Острый панкреатит — это короткий эпизод, который клинически, биохимически и морфологически хорошо очерчен. Напротив, ХП — это постепенный процесс, имеющий 2 клинические стадии: ранняя стадия с острым рецидивирующим панкреатитом и поздняя стадия с экзокринной недостаточностью, сахарным диабетом (СД) и кальцификацией [5].

Несмотря на большое количество прошедших за 40 лет международных совещаний экспертов, не существует консенсуса по классификации ХП. Общепринятая терминология ХП включает этиологию и систему определения стадий, основанных на комбинации клинических, функциональных и морфологических изменений [3]. Клинические классификации были предложены в 1994 [6] и 1997 г. [7].

В 2001 г. предложена этиопатогенетическая классификация ХП (система TIGAR-O) [1], согласно которой выделяют следующие формы ХП: токсический, идиопатический, генетический, аутоиммунный, рецидивирующий тяжелый острый и обструктивный панкреатит.

Экспертное соглашение было достигнуто в 2004 г. относительно клинико-морфологической классификации ХП, в которой различали две формы ХП: вероятный и определенный. Сходное деление было предложено Японским панкреатологическим обществом (2001, 2004) [1, 4].

Наличие рецидивирующего острого панкреатита в анамнезе — значимое начальное клиническое проявление ХП, за исключением случаев первично безболевой формы ХП.

1. Вероятный ХП характеризуется типичным анамнезом и наличием одного или более из следующих признаков:

— умеренные протоковые изменения (Кембриджские критерии);

— рецидивирующие или персистирующие псевдокисты;

— измененный секретиновый тест;

e-mail: [1]drfarber@rambler.ru; [2]taganka@onclinic.ru

— эндокринная недостаточность (измененный пероральный тест толерантности к глюкозе — ПТТГ).

2. Определенный ХП — в дополнение к типичным анамнезу и этиологии имеет один или более следующих признаков:

— кальцификация ПЖ;

— умеренные или выраженные изменения протоков (Кембриджские критерии);

— выраженная экзокринная недостаточность, проявляющаяся стеатореей (>7 г жира/сут), которая нормализуется или ощутимо уменьшается при ферментном замещении;

— типичные гистологические признаки в адекватно полученном при операции образце ПЖ.

Для диагностики ХП необходимы изучение анамнеза, проведение физикального обследования и выполнение лабораторных и инструментальных исследований. Предполагать ХП следует у злоупотребляющих алкоголем пациентов с абдоминальными и желудочно-кишечными симптомами, с СД или без него. Как правило, боль в брюшной полости у пациентов с ХП возникает после употребления алкоголя, сопровождается тошнотой и/или рвотой, локализуется в эпигастральной области и иррадиирует в спину; стеаторея и СД обычно возникают на поздних стадиях заболевания и служат проявлением значительной деструкции клеток [8]. В одном из эпидемиологических исследований рецидивирующие боли являлись наиболее часто встречающимся симптомом ХП и определялись у 90% пациентов [9]. Обзор показывает, что у 10% пациентов с алкогольным ХП и у 50% пациентов с тропическим и идиопатическим ХП абдоминальные боли могут отсутствовать [10]. Желтуха может появляться при выраженном фиброзе в головке ПЖ и/или при сдавлении псевдокистой терминального отдела общего желчного протока; могут наблюдаться проявления, связанные с осложнениями ХП (СД, асцит, гидроторакс, псевдокиста, свищи ПЖ, обструкция желудочно-кишечного тракта, панкреатогенная портальная гипертензия и т.д.); мальабсорбция может приводить к снижению массы тела [11]. При обследовании 60 пациентов с ХП в странах Европы установлено, что у 63% имелись признаки жировой мальабсорбции после 5 лет и у 94% после 10 лет с момента диагностики заболевания [12]. В ретроспективном исследовании у 156 пациентов с СД, которым выполнялась эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), 53% имели морфологические изменения в панкреатическом протоке, характерные для ХП [13].

Используются следующие классификации ХП.

1. Марсельская классификация, морфологические варианты ХП (1984)

— ХП с диффузным или сегментарным фиброзом

— ХП с локальным фиброзом или без него

— ХП с кальцификацией или без нее

— Хронический обструктивный панкреатит

2. Марсельско-римская классификация (1989)

— Хронический кальцифицирующий панкреатит

— Хронический обструктивный панкреатит

— Хронический фиброзно-индуративный панкреатит

— Хронический воспалительный (паренхиматозный) панкреатит

3. Формы ХП в зависимости от этиологического фактора (1993—1995)

— Алкогольный

— Идиопатический: ювенильный; старческий; тропический; наследственный.

— Хронический обструктивный панкреатит

4. Этиопатогенетические формы хронического панкреатита (система TIGAR-O, 2001)

T — токсический:

— алкогольный;

— никотиновый;

— гиперкальциемический;

— гиперлипидемический;

— медикаментозный;

— токсический (органические соединения);

— при ХПН.

I — идиопатический:

— ювенильный;

— сенильный;

— тропический;

— другие.

G — генетический:

— аутосомно-доминантный;

— аутосомно-рецессивный.

A — аутоиммунный:

— изолированный;

— ассоциированный с первичным билиарным циррозом печени, синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника.

R — рецидивирующий тяжелый острый панкреатит:

— рецидивирующий острый панкреатит;

— постнекротический острый панкреатит;

— ишемический острый панкреатит (сосудистое поражение);

— радиационный острый панкреатит.

O — обструктивный:

— протоковые обструкции (опухоль, протеиновые пробки);

— периампулярный дивертикул двенадцатиперстной кишки;

— посттравматические повреждения панкреатического протока;

— pancreas divizum (врожденная аномалия развития ПЖ)

5. Клинико-морфологические формы хронического панкреатита (рекомендации Японского панкреатологического общества 2001, 2004 г.)

Вероятный хронический панкреатит (характеризуется типичным анамнезом и наличием одного или более следующих признаков):

— умеренные протоковые изменения;

— рецидивирующие или персистирующие псевдокисты;

— измененный секретиновый тест;

— эндокринная недостаточность (нарушения ПТТГ)

Определенный хронический панкреатит (в дополнение к типичным анамнезу и этиологии — наличие одного или более из следующих признаков):

— панкреатическая кальцификация;

— умеренные или выраженные протоковые изменения;

— выраженная экзокринная недостаточность, проявляющаяся стеатореей (более 7 г/сут), нормализовавшейся или снизившейся при заместительной ферментной терапии;

— типичные гистологические признаки хронического панкреатита при гистологическом исследовании адекватно полученных биоптатов ПЖ.

Несмотря на то что физическое обследование у многих пациентов с ХП может быть неинформативным, необходимо выявлять повышенную чувствительность при пальпации или выбухания в эпигастрии в связи с панкреатической псевдокистой, которая встречается при ХП. Выявляя ксантомы, необходимо помнить, что гиперлипидемия может быть фактором риска развития ХП. Злоупотребление алкоголем может вызывать не только ХП, но и хронические заболевания печени; в связи с этим выявляемые стигматы хронического заболевания печени могут косвенно указывать на наличие сопутствующего заболевания ПЖ [8]. Проспективное исследование [14] и ретроспективное исследование [15] с участием соответственно 143 и 112 пациентов с ХП позволило выявить 170 и 131 псевдокист соответственно. При этом боли в брюшной полости имелись более чем у 80% пациентов.

Лабораторное исследование является одним из важных компонентов диагностики ХП. У пациентов с длительным алкогольным анамнезом при возникновении болей в брюшной полости рекомендуется исследовать уровень амилазы и липазы крови [8]. Чувствительность определения уровней амилазы и липазы сыворотки крови при приступе боли в эпигастрии для диагностики ХП составляет 25—30%. Нормальные уровни не исключают ХП, обычно значительное повышение этих показателей отсутствует, а снижение их может отражать наличие ХП [16]. При ХП повышение уровней амилазы в крови и моче связано с обострением процесса и возникновением затруднений для оттока секрета ПЖ вследствие воспалительного процесса, отека головки ПЖ и сдавления протоков, с рубцовыми изменениями большого дуоденального сосочка. Активность амилазы и липазы в сыворотке крови при ХП обычно умеренно повышается одновременно, и по мере прогрессирования заболевания с уменьшением паренхимы ПЖ нормализуется [8]. В отсутствие длительного алкогольного анамнеза для установления этиологии ХП рекомендуют выполнять следующие исследования: определение уровня кальция в сыворотке крови, липидный состав, уровень антинуклеарных антител (ANA), IgG; проведение CFTR генетического тестирования для исключения муковисцидоза и мутации в гене трипсиногена (SPINK) при наличии семейного анамнеза панкреатита для исключения наследственного ХП. В случае, если диагноз неточный, выполнить обычный тест для определения функции ПЖ, такой, как секретиновый тест [8]. Повышение уровня кальция может указывать на гиперпаратиреоидизм как возможную этиологическую причину ХП. Изучение липидного состава крови необходимо для исключения гипертриглицеридемии в качестве этиологического фактора ХП. ANA и IgG имеют значение при диагностике аутоиммунного ХП. Генная мутация с развитием муковисцидоза ассоциируется с развитием хронического кальцифицирующего панкреатита; возможно отсутствие других симптомов или признаков муковисцидоза. Мутация в гене SPINK приводит к рецидивирующему панкреатиту, который в конечном итоге переходит в ХП. Утрата экзокринной функции ПЖ возможна перед возникновением стеатореи, СД или кальцификации, поэтому обычное изучение функции ПЖ может быть полезным в наиболее ранние сроки развития болезни [8]. При проведении эпидемиологических исследований установлено, что гиперкальциемия и гиперлипидемия могут приводить к ХП; у 1—7% пациентов с гиперпаратиреоидизмом развивается панкреатит, у пациентов с гипертриглицеридемией развивается рецидивирующий ХП в случае, если уровень триглицеридов не контролируется [8]. У пациентов с аутоиммунным панкреатитом могут быть повышены уровни ANA и IgG. Ретроспективные исследования с участием больных аутоиммунным панкреатитом выявили повышение уровня ANA у 11,8—76,2% и IgG у 53—76% из них. Наиболее крупные серии состояли из 39 пациентов [17, 18]. У пациентов с муковисцидозом развивался ХП в результате сгущения секрета (затвердевшая белковая пробка), обусловленного недостатком хлоридов и жидкости в панкреатическом секрете. В Итальянском исследовании у 99 пациентов с идиопатическим ХП и острым рецидивирующим пакреатитом в случае с идиопатическим ХП имелось в 4,4 раза больше, чем в общей популяции, мутаций в гене муковисцидоза [19]. Мутации в катионном гене трипсиногена выявлены у всех членов семьи, страдающих наследственным панкреатитом. У лиц, женатых на членах семьи, и у 140 не связанных с ними индивидуумов такие мутации отсутствовали [20]. В связи с тем что 90% случаев ХП связаны с злоупотреблением алкоголем, эти лабораторные тесты используются редко, лишь когда в анамнезе отсутствует алкогольное отягощение. У пациентов с алкогольным ХП рекомендуют исследовать липидный состав крови в связи с тем, что употребление алкоголя может усугублять гиперлипидемию, являющуюся одним из этиологических факторов ХП.

В качестве дополнительных лабораторных исследований у пациентов с диагностированным ХП для изучения его осложнений в зависимости от клинических проявлений рекомендуется выполнять следующие исследования: определение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови (при возникновении болей в брюшной полости их повышение позволяет трактовать ситуацию в пользу острого рецидивирующего панкреатита); определение уровня глюкозы или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) для изучения эндокринной функции. В целях изучения экзокринной функции необходимы микроскопическое исследование кала с изучением жировых клеток и суточные потери жира с калом по данным 3-дневного исследования (при экзокринной недостаточности ПЖ при ХП в анализе могут выявляться полифекалия от 400 до 1000 г/сут и более, мышечные волокна — креаторея, соединительная ткань, повышенное количество нейтральных жиров — стеаторея и жирных кислот, зерна крахмала — амилорея и непереваренная клетчатка, йодофильная флора; при экзокринной недостаточности ПЖ потери жира с калом за сутки превышают 10% от употребленного за сутки жира [8]; чувствительность определения эластазы и химотрипсина в кале повышается при усилении панкреатической недостаточности); протромбиновое время, косвенным образом отражающее мальабсорбцию и дефицит жирорастворимых витаминов [8]. Возникающий в результате ХП паренхиматозный фиброз в ПЖ вызывает снижение секреции островковой клетки, в результате чего развивается СД [21]. Атрофия ацинарных клеток вследствие ХП обусловливает невозможность повышения активности ферментов ПЖ даже в момент острого болевого приступа, в результате чего уровни амилазы и липазы в сыворотке крови могут быть нормальными или незначительно повышенными (менее чем в 2 раза выше нормы); кроме того, утрата ацинарных клеток ведет к нарушению экзокринной функции ПЖ и жировой мальабсорбции [8].

Инструментальные исследования, используемые при диагностике ХП, имеют целью выявление признаков как

самого заболевания, так и его осложнений (кальцификация ПЖ, псевдокисты и опухоли). В зависимости от клинической ситуации рекомендуют следующее: у пациентов с выраженной болью в брюшной полости, СД и стеатореей для оценки кальцификации ПЖ в вертикальном латеральном положении выполнять рентгенограммы брюшной полости; компьютерная томография (КТ) брюшной полости является наиболее чувствительным тестом для выявления кальцификации, атрофии, кист и злокачественных опухолей ПЖ; УЗИ брюшной полости используется для выявления дилатации желчных протоков у пациентов с желтухой или повышенными уровнями билирубина; магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическая ретроградная холантеопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) используются в тех случаях, когда этиология панкреатита неясна или для исключения редких случаев строения ПЖ и внутрипротоковых папиллярных слизистых опухолей [8]. Наличие кальцификации ПЖ патогномонично для ХП, особенно у пациентов с СД, абдоминальной болью и стеатореей. КТ брюшной полости используется для оценки выраженности ХП (кальцификации), выявления возможного расширения протока ПЖ и для исключения рака ПЖ; с помощью этого исследования также можно исключать другие интраабдоминальные процессы и оценивать осложнения, такие как тромбоз селезеночной вены. УЗИ органов брюшной полости применяют в тех случаях, когда пациенту не может быть выполнена КТ в связи с аллергической реакцией на контрастный препарат или при почечной недостаточности. Неравномерность диаметра протока ПЖ («цепочка озер», «четкообразность») при МРТ или ЭРХПГ очень характерны, но не являются диагностическими признаками ХП. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль или склерозирующий панкреатит должны быть исключены как причины неравномерности протока ПЖ [8]. Кальцификация, ПЖ патогномоничная для ХП, может выявляться почти на 30% плановых рентгенологических снимков брюшной полости [4]. Находки, полученные в ходе проведения ЭУС, отражают количественные изменения паренхимы и протоков ПЖ, при этом в случае выявления таких изменений необходимо их дальнейшее изучение [22, 23].

С целью предотвращения повторных приступов ХП и его осложнений рекомендуется изменить диету, для чего пациентам следует полностью прекратить употребление алкоголя, так как продолжение его приема приведет к усугублению повреждения ПЖ и ухудшению течения заболевания. Следует соблюдать противодиабетическую диету с целью улучшения контроля за СД, употреблять продукты с низким содержанием жира для уменьшения выраженности диареи. Длительное наблюдение за 314 пациентами с ХП в течение 20 лет позволило выявить усиление интенсивности и учащение болевых приступов, а также увеличение смертности среди тех, кто продолжал употреблять алкоголь [24].

Пациенты с ХП должны избегать чрезмерного переедания и употребления жидкости, ограничивать употребление жира при редких приступах ХП. Пациентам, длительно страдающим стеатореей, необходимо назначать жирорастворимые витамины, витамин B_{12}, фолиевую кислоту и другие необходимые дополнительные микроэлементы [11].

Купирование боли. Для купирования боли при ХП используются анальгетики: антихолинергические средства эффективны при легком ХП; центральные и опиоидные анальгетики могут быть использованы в тяжелых случаях. Ферментные препараты, замещающие внешнесекреторную функцию ПЖ, могут дополнительно ингибировать секрецию эндогенных панкреатических ферментов, что позволяет облегчить боль при легком ХП. Соматостатин и его аналоги, H_2-блокаторы или ингибиторы протонного насоса (ИПН) могут облегчить абдоминальную боль. Антиоксиданты, такие как витамины А, С, Е, селен и метионин, могут способствовать облегчению боли у пациентов с ХП алкогольной этиологии [11].

Коррекция экзокринной недостаточности ПЖ. При диарее вследствие экзокринной недостаточности ПЖ необходимо назначение панкреатических ферментных препаратов и лечебного питания. Должны использоваться капсулы с минимикросферами с высокой липазной активностью, тогда как низкая липазная активность неэффективна при лечении экзокринной недостаточности ПЖ. Для сохранения активности панкреатического фермента наиболее приемлемое pH должно быть выше 6 (при pH меньше 4 липаза теряет активность). В связи с этим сопутствующее назначение ИПН или H_2-блокаторов может усиливать действие панкреатического фермента, а также облегчать боль. Количество жира в суточном рационе не должно превышать 50—70 г, т.е. должно составлять не более 20—50% от общей энергетической ценности рациона; пациенты должны соблюдать диету с высоким содержанием белка [11].

Коррекция эндокринной недостаточности ПЖ. На пациентов с ХП, осложненным СД, распространяются те же принципы лечения, что и при лечении СД [11].

Для некоторых пациентов с ХП рассматривается необходимость проведения эндоскопического лечения. ЭРХПГ с установкой стента выполняют при хроническом болевом синдроме и стриктуре главного протока ПЖ, при наличии кист, сообщающихся с главным протоком ПЖ, обусловливающих необходимость дренирования, при билиарной обструкции. Установка длинного панкреатического стента может дать возможность оттока секрета ПЖ и в связи с этим предотвратить или отсрочить необходимость хирургического вмешательства. Обычно такое вмешательство выполняют у пациентов с одиночной стриктурой панкреатического протока, недилатированных протоках или в случае, если пациент отказывается от операции. Установка панкреатического стента и эндоскопическая папиллосфинктеротомия стали применяться относительно недавно. При этом улучшение симптомов ХП наблюдают у 11—75% пациентов и разрешение стриктуры в 10—50% случаев. Однако эти исследования проведены у небольшого числа пациентов (от 23 до 64) и охватывают короткий период наблюдения (от 12 до 33 мес). Отсутствуют исследования по сравнительной оценке эффективности стентирования, медикаментозного и хирургического лечения [8].

Необходимость ЭУС с эндоскопической блокадой чревного сплетения возникает у пациентов с рефрактерной к панкреатическим ферментам абдоминальной болью, у больных, которым не показано хирургическое лечение. Осуществляемая при помощи ЭУС блокада чревного сплетения получила одобрение в качестве варианта лечения хронической абдоминальной боли, связанной с ХП, но ее эффект может быть временным (от 3 до 6 мес). Осуществляемый при ЭУС невролиз чревного сплетения признан возможной альтернативой для лечения панкреа-

тической боли. Большинство исследований были непроспективными, контролируемыми и имели короткий период наблюдения [25].

Хирургическое лечение рассматривается для пациентов с ХП при неэффективности медикаментозной терапии и эндоскопического лечения. У пациентов с ХП и стриктурами, сочетающимися с дилатацией протока, выполняют декомпрессию ПЖ с помощью латеральной панкреатикоеюностомии. Для пациентов с локальными формами заболевания либо с множественной кальцификацией и обструкцией протоков головки ПД в качестве резервной рассматривают резекцию Уипла или каудальную панкреатикоеюностомию [8].

По нашему мнению, план ведения пациентов с ХП должен включать следующие позиции.

Диагностика

Физические методы исследования: в обязательном порядке проводят сбор жалоб и анамнеза и стандартное клиническое обследование пациента (осмотр), дополнительно проводят консультации гастроэнтеролога (при атипичной клинической картине и рефрактерных к терапии болевом синдроме и стеаторее); хирурга (для определения показаний к хирургическому лечению); эндокринолога (при эндокринной недостаточности ПЖ); онколога (при подозрении на рак ПЖ).

Функциональные методы исследования: в обязательном порядке проводят электрокардиографию в 12 общепринятых отведениях.

Лабораторные методы исследования: в обязательном порядке исследуют общий анализ крови; биохимический анализ крови (глюкоза, амилаза, липаза, билирубин, креатинин, мочевина, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ-глутамилтранспептидаза, общий белок и его фракции, калий, натрий, кальций, хлориды, железо, С-реактивный белок); общий анализ мочи; амилаза мочи; коагулограмма; исследование уровня IgM, IgA, IgG сыворотки крови, циркулирующие иммунные комплексы крови; проводят определение группы крови и резус-фактора, определяют HBs-Ag, суммарные антитела к вирусу гепатита С, антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к Treponema pallidum (реакция пассивной гемагглютинации или иммуноферментный анализ). Дополнительно для уточнения этиологии ХП в отсутствие алкогольного анамнеза определяют уровень кальция в сыворотке крови, липидный состав крови, уровни ANA крови; проводят генетическое тестирование и исключают мутации в гене трипсиногена (SPINK1), PRSS1 и CFTR (белок, отвечающий за трансмембранный перенос ионов). Для оценки экзокринной функции ПЖ проводят микроскопическое исследование кала, изучают суточные потери жира с калом, эластазу и химотрипсин в кале, трипсиноген сыворотки крови, секретиновый, бентирамидный (NBT-PABA) и флюоресцеиндилауратовый тесты. Для оценки эндокринной функции ПЖ изучают суточные колебания уровня глюкозы крови и определяют HbA1c. При подозрении на малигнизацию определяют уровень онкомаркера CA 19-9 крови.

Инструментальные методы диагностики: в обязательном порядке выполняют рентгенографию брюшной полости обзорную; рентгенографию грудной клетки, КТ органов брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭГДС и ЭРХПГ. В качестве дополнительных исследований проводят лапароскопическую пункционную биопсию ПЖ, ЭУС, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденографию в условиях гипотонии и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию.

Морфологические методы исследования: для диагностики ХП проводят гистологическое исследование биоптатов ПЖ, полученных при лапароскопии.

Лечение

Общие мероприятия. Режим: в 1—3-и сутки нахождения в терапевтическом отделении рекомендуют палатный режим, отказ от курения и приема алкоголя; после купирования боли — общий режим, сохраняются рекомендации отказа от курения и приема алкоголя. Диета: стол 0 (голод) в течение 3—5 сут, при явлениях дуоденостаза — аспирация желудочного содержимого с помощью тонкого зонда; минеральные воды до купирования или выраженного уменьшения интенсивности болевого синдрома; затем постепенное расширение диеты — частое дробное питание с ограничением животного жира, диета в пределах стола №5п; при эндокринной недостаточности ПЖ — стол №5п/9.

Медикаментозная терапия. Для парентерального питания рекомендуют белковые растворы (10% раствор альбумина 100 мл/сут; плазма 250—500 мл/сут), растворы электролитов (0,9% раствор натрия хлорида до 1000 мл/сут внутривенно), коллоидные растворы (декстран 400 мл/сут внутривенно капельно), раствор глюкозы (5—10% раствор 500 мл/сут внутривенно капельно).

Для купирования абдоминального болевого синдрома рекомендуют наркотические анальгетики (трамадол внутривенно, внутимышечно, подкожно, ректально, внутрь по 50—100 мг или 1—2 мл раствора для инъекций, 1 суппозиторий или 1—2 капсулы). В случае неэффективности терапии через 30—60 мин разовую дозу повторяют. При сильных болях разовая доза 100 мг, суточная — 400 мг, максимальная суточная доза 800 мг за исключением морфина, его использование противопоказано в связи с возможным развитием спазма сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди); ненаркотические анальгетики (метамизол натрия внутримышечно или внутривенно по 1—2 мл 25% или 50% раствора 2—3 раза в сутки); м-холинолитики (атропин внутримышечно или подкожно по 1 мл 0,1% раствора. Внутрь по 0,5—1 мг 1—2 раза в сутки, пирензепин по 50 мг 2 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно по 10 мг каждые 8—12 ч); спазмолитики миотропные (папаверин подкожно, внутримышечно по 1—2 мл 2—4 раза в сутки; внутривенно медленно по 1 мл с предварительным разведением 2% раствора в 10—20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Платифиллин подкожно 1—2 мл 0,2% раствора. Внутрь дротаверин по 40—80 мг (1—2 таблетки) 2—3 раза в сутки или мебеверин по 200 мг 2 раза в сутки (утром и вечером), или пинаверия бромид по 50 мг 3—4 раза в сутки, или платифиллин внутрь по 3—5 мг 2—3 раза в сутки.

Для уменьшения секреторной функции желудка и ПЖ используют ИПП (омепразол 40—80 мг/сут внутривенно струйно). Внутрь лансопразол 30 мг 2 раза в сутки или омепразол 20 мг 2 раза в сутки, или пантопразол 40 мг 1 раз в сутки, или рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, или эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки), антагонисты Н2-рецепторов гистамина (фамотидин 40—80 мг/сут внутривенно струйно. Внутрь фамотидин 40 мг 1 раз в сутки или ранитидин 300 мг 1 раз в сутки, синтетические аналоги соматостатина (октреотид

подкожно по 50—100 мкг 1—3 раза в сутки) и антациды при изжоге: алюминия фосфат внутрь по 1—2 пакетика 2—3 раза в сутки, или сималдрат внутрь по 1 пакетику 3—6 раз в сутки, или по 1 таблетке 3—6 раз в сутки, или сукральфат внутрь по 500—1000 мг (1—2 таблетки) 4 раза в сутки.

Для заместительной терапии и коррекции экзокринной функции ПЖ назначают ферментные препараты (панкреатин внутрь во время еды, дозу подбирают индивидуально, начальная доза составляет 10 000—25 000 ЕД липазы с основным приемом пищи. Для уменьшения стеатореи возможно повышение дозы).

Для устранения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта назначают прокинетики (домперидон внутрь по 10 мг 3—4 раза в сутки, или метоклопрамид внутрь по 10 мг 3—4 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно медленно по 10 мг (1 ампула) 3—4 раза в сутки). При необходимости проводят эндоскопические манипуляции и хирургическое лечение.

Заключение

Общеизвестна мировая тенденция к увеличению заболеваемости ХП за последние 30 лет более, чем в 2 раза. Заболеваемость ХП в России за последние годы растет как среди взрослого населения, так и среди детей.

Создание лечебно-диагностических алгоритмов наиболее распространенных заболеваний, к которым относится и ХП, является весьма актуальной проблемой. Алгоритм указывает на необходимый объем диагностических и лечебных мероприятий, что, в конечном итоге, будет способствовать улучшению качества медицинский помощи.

Авторы надеются, что данный алгоритм имеет право на существование в качестве одного из вариантов лечебного и диагностического стандартов и призывают коллег к дискуссии по данному вопросу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ammann R.W.* Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. Swiss Med Weekly 2006; 136: 166—174.
2. *Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G.* Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinico-morphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111: 224—231.
3. *Etemad B., Whitcomb D.C.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 686—707.
4. *Steer M.L., Waxman I., Freedmen S.* Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995; 332: 1482—1490.
5. *Ammann R.W., Mullhaupt B.* and Zurich Pancreatitis Study Group. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1999; 116: 1132—1140.
6. *Chari S.T., Singer M.V.* The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 949—960.
7. *Ammann R.W.* A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international work-shop on chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 215—221.
8. *Bank S., Pooran N.* Chronic Pancreatitis. American College of Physicians. Physicians Information and Education Resourse (PIER) 2005; 08—22. 1—29.
9. *Bernades P., Belghiti J., Athouel M. et al.* Natural history of chronic pancreatitis: A study of 120 cases. Gastroenterol Clin Biol 1983; 7: 8—13.
10. *Bank S.* Chronic pancreatitis: clinical features and medical management. Am J Gastroenterol 1986; 81: 153—167.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjiang, 2005). Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Chin J Dig Dis 2005; 6: 198—201.
12. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J.* Fat malabsorption screening in cronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1350—1354.
13. *Hardt P.D., Killinger A., Nalop J. et al.* Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Pancreatology 2002; 2: 30—33.
14. *Barthet M., Bugallo M., Moreira L.S. et al.* Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17: 270—276.
15. *Sankaran S., Walt A.J.* The natural and unnatural history of pancreatic pseudocysts. Br J Surg 1975; 62: 37—44.
16. *Niederau C., Grendell J.H.* Diagnosis of chronic pancreatitis. Gastroenterology 1985; 88: 1973—1995.
17. *Kim K.P., Kim M.H., Song M.H. et al.* Autoimmune chronic pancreatitis // Am J Gastroenterol 2004; 99: 1605—1616.
18. *Uchida K., Okazaki K., Asada M. et al.* Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. Pancreas 2003; 26: 92—94.
19. *Frulloni L., Castellani C., Bovo P. et al.* Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrisis gene mutations. Dig Liver Dis 2003; 35: 179—185.
20. *Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A. et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141—145.
21. *Bank S., Marks I.N., Vinik A.I.* Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. Am J Gastroenterol 1975; 64: 13—22.
22. *Remer E.M., Baker M.E.* Imaging of chronic pancreatitis. Radiol Clin North Am 2002; 40: 1229—1242.
23. *Raimondo M., Wallace M.B.* Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? [Editorial]. JOP 2004; 5: 1—7.
24. *Marks I.N., Girdwood A.H., Bank S., Louw J.H.* The prognosis of alcohol-induced calcific pancreatitis. S Afr Med J 1980; 57: 640—643.
25. *Gunaratnam N.T., Wong G.Y., Wiersema M.J.* EUS-guided celiac plexus block for the management of pancreatic pain. Gastrointest Endosc 2000; 52: 28—34.

Применение фитопрепарата при функциональной диспепсии

К.м.н. А.В. ФАРБЕР

Амбулатория Московского ГТУ Банка России

The application of a herbal medicinal product for the treatment of functional dyspepsia

A.V. FARBER

Polyclinic of the Moscow Central Territorial Administration of the Bank of Russia

Источник: по материалам статьи *Rösch W., Liebregts T., Gundermann K.-J., Holtmann G.* «Фитотерапия при функциональной диспепсии: обзор клинических данных о растительном препарате STW 5» (Phytomedicine 2006; 1: 114—121.)

Авторы статьи — ученые из Германии, Австралии и Польши — обобщают результаты клинического применения растительного многокомпонентного препарата STW 5 (Иберогаста) у пациентов с функциональной диспепсией, одного из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. В многочисленных метаанализах рандомизированных клинических мультицентровых исследований, фармакологических и токсикологических испытаниях с высокой степенью доказательности и статистической достоверности показаны эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения этого фитопрепарата у детей и взрослых, страдающих функциональной диспепсией.

Ключевые слова: лекарственная терапия, фитопрепараты, STW 5 (Иберогаст), клиническое исследование, доказательная медицина, функциональная диспепсия

The authors of this paper, researchers from Germany, Australia, and Poland, summarize the results of the clinical application of the herbal medicinal product STW 5 (Iberogast) for the treatment of the patients presenting with functional dyspepsia, one of the most widespread diseases of the digestive organs. Numerous meta-analyses of the results of multicenter randomized clinical studies, pharmacological and toxicological trials have demonstrated with a high level of evidence and statistical significance the efficacy, good tolerability, and safety of the phytopharmacon in question both in children and adults presenting with functional dyspepsia.

Key words: drug therapy, phytopharmacons, STW 5 (Iberogast), clinical study, evidence-based medicine, functional dyspepsia

Функциональные желудочно-кишечные расстройства характеризуются своеобразной симптоматикой и отсутствием структурных изменений, выявляемых обычными методами клинической диагностики. Примерами таких функциональных заболеваний являются функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника (СРК). Функциональная диспепсия характеризуется болью или жжением и/или чувством раннего насыщения, ощущением тяжести, переполнения в эпигастральной области. Для СРК характерны абдоминальные боли и дискомфорт, связанные с нарушениями перистальтики и опорожнения кишечника. Как известно, функциональные расстройства пищеварения, к числу которых относится функциональная (неязвенная, эссенциальная, идиопатическая) диспепсия, широко распространены в популяции и служат одной из основных причин обращения пациентов за медицинской помощью. Функциональная диспепсия является диагнозом исключения. С помощью обычных диагностических исследований не представляется возможным выявить органические расстройства, которые могли бы быть связаны с чрезвычайно широким спектром симптомов, характерных для функциональной диспепсии. Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно. Считается, что в его основе лежат нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, наследственная предрасположенность, вредные привычки, стресс, инфекции, погрешности в питании, нарушения висцеральной чувствительности и многие другие факторы. Таким образом, функциональную диспепсию относят к полиэтиологическим заболеваниям.

Действие используемых в настоящее время для лечения функциональной диспепсии лекарственных препаратов, как правило, направлено лишь на одно из многочисленных звеньев патогенеза заболевания. Довольно часто симптомы заболевания рефрактерны к проводимой терапии, диете и психокоррегирующим методам лечения. Возможно, этим и объясняется недостаточная эффективность лекарственной терапии данного заболевания, отсутствие способов радикального лечения и стандартной терапии функциональной диспепсии.

В настоящее время для лечения функциональной диспепсии используются блокаторы H_2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса, эрадикационная антигеликобактерная терапия, прокинетики, психофармакологические средства и психотерапия. В различных метаанализах сравнивали эффективность препаратов перечисленных фармакологических групп и способов лечения с плацебо при функциональной диспепсии. В частности, эффективность блокаторов H_2-рецепторов гистамина превосходит эффективность плацебо на 5—20%,

e-mail: drfarber@rambler.ru

ингибиторов протонного насоса — на 30—50%. Что касается эрадикации *Helicobacter pylori,* ее эффективность в плане устранения симптомов функциональной диспепсии или аналогична эффекту плацебо, или превосходит ее ненамного. Несмотря на это, в целях профилактики язвенной болезни и рака желудка международной согласительной конференцией Maastricht-III санкционируется проведение эрадикационной антигеликобактерной терапии при функциональной диспепсии. Эффективность прокинетиков при лечении данного заболевания также на 10—20% превышает эффект плацебо. Для оценки эффективности психофармакологических препаратов и психотерапии необходимо проведение дополнительных контролируемых исследований. В представленной статье проводится анализ результатов клинических испытаний эффективности и безопасности STW 5 (торговое название Иберогаст) — коммерческого многокомпонентного растительного препарата для лечения ряда функциональных заболеваний ЖКТ. В состав Иберогаста входит смесь из 9 растительных экстрактов: иберийки горькой *(Iberis amara),* корней дягиля *(Angelica archangelica),* цветков ромашки *(Matricaria chamomilla),* плодов тмина *(Carum carvi),* плодов расторопши *(Silybum marianum),* листьев мелиссы *(Melissa officinalis),* листьев мяты перечной *(Mentha piperita),* травы чистотела *(Chelidonium majus)* и корней солодки *(Glycyrrhiza glabra),* содержание этанола: около 31% (в объемном отношении). Известно, что STW 5 уже более 40 лет используется при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Целесообразность применения препарата связывают с возможностью разностороннего воздействия его компонентов на различные функции желудочно-кишечного тракта и звенья патогенеза функциональной диспепсии.

Настоящий обзор посвящен, главным образом, результатам клинических исследований по применению STW 5 для лечения пациентов с функциональной диспепсией. Приводятся обобщенные результаты выполненных к настоящему времени клинических испытаний с двойным слепым контролем и метаанализов. Кроме того, суммируются результаты ретроспективных и пострегистрационных исследований, особенно касающиеся безопасности рассматриваемого препарата.

В ходе исследований было выявлено разностороннее влияние растительных ингредиентов STW 5 на патогенетическую основу функциональной диспепсии. Были обнаружены тонизирующие (прокинетические), спазмолитические, противовоспалительные, цитопротективные и антисекреторные свойства препарата. При этом проявление спазмолитического или прокинетического эффектов зависел от изначально преобладающих клинических проявлений [1].

Для доказательства безопасности препарата проводились разнообразные токсикологические испытания в соответствии со всеми методическими указаниями по испытанию новых химических веществ Международной конференции по гармонизации (ICH), Европейского Сообщества (EU), Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

При проведении токсикологических исследований изучались острая, субхроническая и хроническая токсичность препарата, его генотоксичность, мутагенность, цитотоксичность *in vitro/ex vivo* и репродуктивная токсичность (оценка фертильности, тератогенности, эмбриотоксичности и постнатального развития). Ни в одном из них не было выявлено видимых нежелательных явлений при использовании препарата в дозах, которые в 600—1200 раз превышали суточную максимальную дозу, не вызывающую обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL). Частота побочных действий в этих исследованиях была невелика, а взаимодействие STW 5 с другими лекарственными средствами или системные побочные эффекты отсутствовали [1].

Также в многочисленных клинических испытаниях оценивалась эффективность Иберогаста в соответствии с современными методическими рекомендациями. В частности, клиническая эффективность препарата для лечения функциональной диспепсии была убедительно доказана в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях [2—5] (A*).

В ходе пострегистрационных и ретроспективных исследований и при метаанализе совокупных данных получены сведения об использовании и безопасности препарата в условиях общей клинической практики.

Рандомизированные клинические многоцентровые исследования с двойным слепым контролем у пациентов с функциональной диспепсией

В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с двойным слепым контролем (A) у больных с функциональной диспепсией использовалась общепринятая шкала балльной оценки желудочно-кишечных симптомов (GIS), позволяющая характеризовать 10 специфических проявлений функциональной диспепсии (боли в эпигастральной области и верхних отделах брюшной полости, тошнота, недомогание, вздутие живота, колики, чувство быстрого насыщения, отрыжка кислым/изжога, потеря аппетита и неприятное ощущение в загрудинной области (G. Holtmann и соавт., 2004). Тяжесть каждого из этих симптомов оценивалась по 5-балльной шкале Лайкерта (0—4), где 0 соответствует симптому без последствий для состояния пациента, а 4 — симптому, оказывающему выраженное отрицательное влияние на качество его жизни.

Изменения GIS и специфических болевых ощущений изучали у 243 пациентов с неязвенной диспепсией (НЯД), получавших лечение STW 5, STW 5-II или плацебо в условиях многоцентрового рандомизированного клинического исследования с двойным слепым контролем (A) (D. Buchert, 1994). Пациентам назначали по 20 капель STW 5, STW 5-II (отличающийся от Иберогаста составом:

*Для оценки достоверности анализируемых в статье результатов исследований последние оценивались с позиций доказательной медицины и с учетом уровней доказательности (указаны в скобках), разработанных на основании серии данных систематических обзоров и других современных статистически достоверных научных сведений: уровень A — данные получены при метаанализе рандомизированных контролируемых исследований или при рандомизированном контролируемом клиническом испытании; уровень B — данные получены из нерандомизированного контролируемого исследования или из исследования высокого методологического качества (например, когортные исследования); уровень C — данные получены на основе результатов описательных исследований, исследованиях случай—контроль, сравнительных испытаний или одномоментных исследований; уровень D — данные получены из описаний отдельных случаев, на основании согласованного мнения экспертов и рекомендаций экспертных комитетов.

иберийка горькая, ромашка, перечная мята, тмин, солодка, мелисса лимонная) или плацебо 3 раза в день на протяжении 4 нед. Первичным показателем результата терапии служило изменение суммарной балльной оценки перечисленных клинических симптомов заболевания. У пациентов, получавших STW 5, суммарная оценка уменьшилась с 15,9 балла в начале терапии до 6,8 балла по истечении 4 нед приема препарата, в группе STW 5-II — с 16,0 до 6,9 балла, в группе плацебо — с 16,5 до 12,6 балла. Данное различие терапевтической эффективности было статистически достоверным ($p<0,0001$). Сходные результаты получены для показателя интенсивности боли с учетом симптомов болезни, включенных в суммарную оценку: у больных, получавших STW 5, этот показатель составил 5,6 балла в начале терапии и 2,5 балла после ее окончания. Аналогичные показатели в группе плацебо составили соответственно 5,8 и 4,4 балла, различия между этими группами также были статистически достоверными ($p<0,0001$). В целом у 89% пациентов, получавших STW 5, отмечалась отличная или хорошая переносимость препарата по сравнению с 60,2% в группе плацебо. Описаны в общей сложности 3 побочные явления, возможно, связанные с приемом тестируемого препарата (эзофагит, бронхит и диарея). У одного пациента в группе плацебо участилась рвота. Тяжесть всех этих нежелательных явлений была незначительной. Клинически значимые изменения лабораторных показателей и жизненно важных функций организма отсутствовали [2].

При сравнении эффективности устранения всех диспепсических симптомов на фоне приема STW 5, исследуемого препарата STW 5-II и плацебо в другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [4] (A) участвовали 60 больных с функциональной диспепсией. Пациенты получали по 20 капель STW 5, STW 5-II или плацебо 3 раза в день на протяжении 4 нед. Эффективность лечения оценивалась по профилю симптомов GIS, наблюдавшихся за 7 дней до начала терапии и через 4 нед после начала лечения. У больных, получавших STW 5, уменьшение суммарной оценки по шкале GIS было более выраженным (с 11,4 до 3,3 балла), чем в группе плацебо (с 10,4 до 8,8 балла). Это различие было статистически достоверным ($p<0,001$). В общей сложности 80% врачей и 75% пациентов охарактеризовали эффективность STW 5 как «очень хорошую» или «хорошую», тогда как 52,7% врачей и 57,9% пациентов оценили эффективность плацебо как «низкую» или «очень низкую». Кроме того, 75% врачей и 68% пациентов описывали переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую», а сходную оценку переносимости плацебо давали 75% врачей и 58% пациентов. У одного из пациентов развилось нежелательное явление в виде слабой тошноты, по оценке исследователя причинно связанное с применением STW 5. Клинически значимые изменения лабораторных показателей и жизненно важных функций организма отсутствовали.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [6] (A) изучали эффективность STW 5 по сравнению с плацебо у 308 больных с функциональной диспепсией, установленной в соответствии с критериями Rome II; исследование завершилось в 2003 г. и включало 308 пациентов. По истечении предварительного 7-дневного периода больные получали по 20 капель STW 5 или плацебо 3 раза в день на протяжении 8 нед. Средняя суммарная оценка по шкале GIS для пациентов, получавших STW 5 и плацебо в начале терапии составляла 11,0 и 11,2 балла, на 56-й день исследования снижалась до 4,1 и 5,3 балла соответственно. Различие терапевтической эффективности между обеими группами было статистически достоверным ($p<0,05$). Врачи оценивали эффективность терапии как «очень хорошую» соответственно в 20,6% случаев применения STW 5 и 10,8% случаев применения плацебо. Оценку переносимости терапии как «очень хорошую» и «хорошую» дали 84,4% пациентов в группе, получавшей STW 5, и 92,1% пациентов в группе плацебо. При терапии STW 5 было зарегистрировано 5 нежелательных явлений, возможно, причинно связанных с применением препарата. Все эти явления не имели серьезных клинических последствий. Клинически значимые изменения лабораторных показателей и жизненно важных функций организма также отсутствовали [6].

Эффективность и переносимость STW 5 и STW 5-II оценивали в сравнении с аналогичными характеристиками прокинетического средства цизаприд в рандомизированном двойном слепом исследовании с двойной маскировкой (double-dummy) (A) [5], сообщается в исследовании [5]. Оно включало 186 больных с функциональной диспепсией и нарушениями моторики кишечника. Использовали следующие режимы терапии: 20 капель STW 5 или STW 5-II 3 раза в день в сочетании с 10 мг плацебо цизаприда (т.е. плацебо, имитирующего цизаприд) 3 раза в день либо цизаприд (10 мг 3 раза в день) в сочетании с 20 каплями 3 раза в день плацебо STW 5. Наблюдение за пациентами, у которых после завершения терапии отсутствовали исходные симптомы заболевания, осуществляли в течение 6 мес после завершения лечения. Средние оценки по шкале GIS в различных группах были сопоставимы и статистически значимо не различались, что подтверждало сходство эффективности STW 5 и цизаприда. У пациентов, у которых к концу лечения исчезли симптомы заболевания, симптоматика отсутствовала и на протяжении последующего 6-месячного периода наблюдения. Переносимость STW 5 оценивали как «очень хорошую» или «хорошую» 96,7% врачей и 93,5% пациентов, 95,1% врачей и 90,3% пациентов давали такую же оценку переносимости STW 5-II, 90,5% врачей и 81% пациентов — переносимости цизаприда. В группе больных, получавших STW 5, отмечены 2 нежелательных явления (приступообразные боли в животе, головокружение и тошнота), возможно, связанные с приемом препарата; в группе больных, получавших цизаприд, зарегистрировано одно нежелательное явление (диарея). Эти явления были нетяжелыми. Клинически значимые изменения лабораторных показателей и жизненно важных функций организма отсутствовали [5].

Для оценки эффективности использования STW 5 в повседневной клинической практике осуществлялись постмаркетинговый контроль его применения у 2267 пациентов и дополнительное эпидемиологическое когортное исследование с целью сравнения результатов практического применения STW 5 и метоклопрамида (B). В программу пострегистрационного контроля [7] были включены пациенты, страдающие функциональной диспепсией. Учитывали наличие побочных явлений и взаимодействие STW 5 с другими лекарственными средствами. Результаты оценок по шкале GIS свидетельствуют о значительном клиническом улучшении. После начала лечения на протяжении недели они исчезли в целом у 27% пациентов, в дальнейшем эти пациенты не нуждались в дополнитель-

ной терапии. Улучшение суммарной оценки по шкале GIS достигало в среднем 78%. Эффективность терапии как «очень хорошую» или «хорошую» признали 84% врачей. Такую же оценку переносимости препарата давали 95% врачей. Случаи нежелательных явлений или взаимодействия STW 5 с другими лекарственными средствами не выявлены [7].

В ретроспективном исследовании [8] (B) оценивались результаты лечения 961 больного с функциональной диспепсией с использованием STW 5 и метоклопрамида (преимущественно в жидкой форме) в рекомендуемых терапевтических дозах. Симптомы заболевания исчезли у большего числа пациентов, получавших STW 5, чем среди пациентов, лечившихся метоклопрамидом (71,6 и 62,8% соответственно; $p<0,001$). Продолжительность периода нетрудоспособности при лечении STW 5 была меньше, чем при терапии метоклопрамидом (медиана 1 и 3 дня соответственно; $p<0,001$). Кроме того, об «очень хорошей» переносимости сообщали 90% пациентов, получавших STW 5, и только 70,6% пациентов, получавших метоклопрамид. Терапия STW 5 не сопровождалась нежелательными явлениями, тогда как прием метоклопрамида вызывал их у 5 пациентов, главным образом, в форме нарушений центральной нервной системы (в основном головокружение) [8].

Метаанализ

В большом числе независимых контролируемых исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность STW 5 (Иберогаста) (C). С помощью метаанализа оценивалась общая терапевтическая эффективность данного препарата двумя группами авторов. При лечении пациентов с функциональной диспепсией проанализировали обобщенные результаты контролируемых исследований по оценке эффективности STW 5 при лечении пациентов с функциональной диспепсией и подтвердили его более высокую общую эффективность по сравнению с плацебо с высокой достоверностью во всех проведенных испытаниях ($p<0,0001$) [3]. Результаты исследования влияния STW 5 на наиболее тяжелые симптомы функциональной диспепсии также подтвердили его более высокую общую эффективность по сравнению с плацебо [9]. Результаты обоих метаанализов дают дополнительные данные, достоверно подтверждающие эффективность данного фитопрепарата при лечении функциональной диспепсии.

Переносимость и безопасность

Обобщены данные о побочных эффектах, возможно, связанных с применением STW 5, о которых сообщается в клинических исследованиях, ретроспективных анализах и описаниях случаев. Во всех исследованиях переносимость STW 5 оценивается как «очень хорошая», а более 80% пациентов оценили переносимость STW 5 как «хорошую» или «очень хорошую» и не отличали от переносимости плацебо. Во время лечения фитопрепаратом STW 5 не зарегистрировано существенных изменений лабораторных показателей и жизненно важных функций организма, а отмеченные побочные явления не давали оснований подозревать у этого препарата системное действие или взаимодействие с другими лекарственными средствами. Описания случаев (D), полученные в пострегистрационном периоде, также подтверждают хорошие переносимость и профиль безопасности STW 5.

Заключение

Растительный препарат STW 5 уже на протяжении более 40 лет применяется для лечения больных с желудочно-кишечными расстройствами. Материалы использованных в сообщении исследований продемонстрировали с высокой степенью доказательности и статистической достоверности выраженную терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность фитопрепарата STW 5 (Иберогаста) при лечении пациентов с функциональной диспепсией.

Несмотря на недостаток прямых сравнительных исследований с обычными химическими лекарственными средствами, применение комбинации различных растительных ингредиентов в составе Иберогаста, оказывающих действие на органы желудочно-кишечного тракта, представляется весьма перспективным способом лечения таких гетерогенных заболеваний, как функциональная диспепсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Saller R., Pfister-Hotz G, Jten F. et al.* Eine moderne phytotherapeutische Arzneimittel-kombination zur Behandlung funktioneller Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (funktionel-le Dyspepsie, Reizdarm) — von der Pflanzenheilkunde zur «Evidence Based Phytotherapy». Eine systematische Ubersicht. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2002; 9: 1: 1—20.
2. *Buchert D.* Wirkung einer fixen Kombination bei gesichter Non-Ulcus Dyspepsie (NUD). Z Phytoter 1994; 15: 24—27.
3. *Gundermann K.J., Godehardt E., Ulbrich M.* Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a metaanalysis of double-blind, randomized, clinical trials. Adv Ther 2004; 20: 43—49.
4. *Madisch A., Melderis H., Mayr G., Hotz J.* Ein Phytotherapeutikum und siene modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. Z Gastroenterol 2001; 39: 511—517.
5. *Rösch W., Vinson B., Sassin I.* A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dismotility type of functional dyspepsia. Z Gastroenterol 2002; 40: 401—408.
6. *v. Arnim U., Peitz U., Schumacher M., Martens A. et al.* Efficacy and tolerability of the phetopharmacon STW 5 compared to placebo for treatment of patients with functional dyspepsia: a randomized, double blind multicenter study. 12th United European Gastroenterology Week. Prague: Book of abstract.
7. *Sassin I., Buchert P.* Efficacy and tolerability the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia. Phytomedicine 2000; 7: Suppl.II: 91—92 (69P).
8. *Hanisch J., Bock P., Vinson B.* Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von STW 5 versus Metoclopramid oral bei funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; 111 Internistenkongress. Wiesbaden. Abstractband.
9. *Melzer J., Rösch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R.* Metaanalysis: phytotherapy of functional dyspepsia with STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1—9.

Профессор В. А. Вишневский

Владимир Александрович Вишневский с отличием окончил Киевский медицинский институт в 1960 г. и свою профессиональную деятельность в качестве хирурга начал в медсанчасти угольной шахты, а затем в центральной больнице г. Ровеньки Луганской области. В 1966 г. поступил в аспирантуру Института хирургии им. А.В. Вишневского. С самого начала работы Владимира Александровича в стенах института его трудовая и научная деятельность была связана в основном с хирургическим лечением заболеваний желчевыводящих протоков и очаговых поражений печени. По окончании аспирантуры в 1969 г. В.А. Вишневский защитил кандидатскую диссертацию на тему «Желчеотводящие анастомозы в хирургии воспалительных заболеваний желчных путей» и продолжил работу в Институте хирургии вначале в должности младшего, а в последующем — старшего, ведущего научного сотрудника отдела абдоминальной хирургии. В 1991 г. Владимир Александрович защитил докторскую диссертацию на тему «Совершенствование методов хирургического лечения очаговых образований печени». В том же году он возглавил в институте отделение хирургии печени и поджелудочной железы, руководителем которого является до настоящего времени.

Профессор В.А. Вишневский — один из основоположников и признанных лидеров отечественной хирургической гепатологии. Его научная и практическая деятельность неразрывно связана со становлением этой отрасли хирургии не только в нашей стране, но и за рубежом. Продолжая школу своих предшественников, В.А. Вишневский внес крупный вклад в развитие реконструктивной хирургии желчевыводящих протоков и хирургии рака проксимальных печеночных протоков. Трудно переоценить вклад Владимира Александровича в разработку и совершенствование принципов и техники расширенных гемигепатэктомий в сочетании с резекцией хвостатой доли и одномоментным формированием би-, три- или тетрагепатикоэнтероанастомозов, разработку и внедрение многочисленных методов разделения паренхимы печени и обеспечения гемостаза.

С научно-практической и организационной деятельностью В.А. Вишневского связано создание прогрессивной идеологии в хирургии первичных и метастатических поражений печени, опухолей ворот и паразитарных поражений печени и, по существу, одного из ведущих центров хирургической гепатологии в нашей стране.

Под руководством В.А. Вишневского успешно разрабатывались и внедрялись прогрессивные методы хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы. Он одним из первых в России накопил большой опыт панкреатодуоденальных резекций и других видов вмешательств на поджелудочной железе. Впервые в стране В.А. Вишневским выполнена панкреатэктомия.

В.А. Вишневский — автор более 600 научных работ, а также 6 монографий и руководств, среди которых «Послеоперационные заболевания желчных путей», «Доброкачественные опухоли печени», «Рак поджелудочной железы» и «Операции на печени» и др. Под его руководством защищено 8 докторских и 14 кандидатских диссертаций. За выдающиеся заслуги в развитии отечественной науки, подготовку высококвалифицированных врачебных и научных кадров профессор В.А. Вишневский награжден орденами «Знак Почета» и «Почет», рядом медалей. Владимир Александрович является лауреатом Государственной премии РФ, премии Правительства РФ.

Признанием авторитета В.А. Вишневского среди коллег служит избрание его в 2003 г. президентом Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ. Профессор В.А. Вишневский является заместителем главного редактора журнала «Анналы хирургической гепатологии», членом международной и Европейской Ассоциации хирургов-гепатологов, членом редколлегии трех хирургических журналов, входит в состав проблемной комиссии «Хирургия органов брюшной полости», а также членом ученых советов ряда вузов. Заслуги Владимира Александровича в становлении и организации отечественной хирургии печени и поджелудочной железы известны и высоко оценены за рубежом. Профессору В.А. Вишневскому присвоены звания почетного профессора Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова, почетного профессора Научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, почетного академика медицинских наук Республики Казахстан. Владимир Александрович отмечен почетной наградой Международной Ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO) «За выдающийся вклад в области лечения заболеваний печени и хирургической гепатологии».

Профессор В.А. Вишневский продолжает активную хирургическую и педагогическую деятельность и встречает свой юбилей с огромным запасом творческих сил и планов.

Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Александровича с юбилеем, желают крепкого здоровья и дальнейших успехов в клинической и научной деятельности.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. В редакцию необходимо присылать электронную версию статьи на диске или по электронной почте gastro@mediasphera.ru.

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц машинописи, число рисунков — не более 5—6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. В конце резюме нужно написать 3—5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторений.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию СЕАР.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Для получения цветного изображения необходимо присылать также электронную версию иллюстраций.

14. Подписи к рисункам даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, по мере цитирования, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии всех авторов статьи.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

16. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подвергаются рецензированию.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Rooyen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52: 625—629.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция