

Памяти Дэвида Саккета



David L. Sackett (17.11.1934—13.05.2015) известен нам прежде всего как создатель доказательной медицины (evidence based medicine), но в действительности за свою длинную жизнь он успел много больше.

Как многие американские медики-академики, Дэвид Саккет получил два образования — медицинское в университете Иллинойса и эпидемиологическое (master of science) в Гарварде. За время своей многолетней клинической работы он был участником сотен клинических испытаний и комплексных исследований. В том числе он был ведущим исследователем в рандомизированных клинических исследованиях, впервые показавших действенность аспирина при инфаркте и инсульте, а также эффективность каротидной эндартерэктомии в профилактике инсульта.

Важнейшим уроком и примером для академического мира медицины была уверенность Д. Саккета в новом направлении развития медицинского образования и переподготовки врачей. Более того, он своим примером показал, как можно плодотворно прожить две профессиональные карьеры. Прервав свою успешную академическую и клиническую работу в Канаде, будучи экспертом в области комплаенса, он повторил резидентуру в Англии, чтобы через 20 лет после окончания медицинской школы состояться успешнее в качестве врача.

Академические интересы клинициста Д. Саккета привели его к созданию первой кафедры клинической эпидемиологии и биостатистики в университете МакМастера в 1967 г. Там он выполнил работы, которые наряду с усилиями таких гигантов, как Томас Чалмерс, Альван Фейнштайн, Арчи Кокрейн породили волну критического отношения к меди-

цинской практике и медицинским исследованиям. Уже к концу XX века мы видели, как бесчисленные публикации плодотворного коллектива Д. Саккета объединили тысячи врачей и исследователей по всему миру. Медицина, всегда гордившаяся своей связью с наукой, благодаря Д. Саккету стала опираться на научные данные в повседневной практике. Эпидемиология, находившаяся на периферии медицины, впервые смогла интегрироваться в медицину. Разработанные ведущими клиническими эпидемиологами методы и составили инструментарий доказательной медицины. Правда, и через 50 лет после создания пионерской кафедры, клиническая эпидемиология не получила должного признания в развивающихся странах, постсоветских странах, в том числе в России.

С Россией, с СССР в известном смысле связано создание клинической эпидемиологии. В 2009 г. корреспонденту «The Globe and Mail» Д. Саккет рассказывал, что во время кубинского ракетного кризиса его призвали в Службу Общественного Здоровья (Public health Service), где произошло повторное знакомство с эпидемиологией и биостатистикой уже зрелого специалиста. В результате появилось название «клиническая эпидемиология» — сначала в Баффало, а затем последовало и приглашение Д. Саккета во вновь организованную медицинскую школу МакМастера.

Важнейшим вкладом Д. Саккета в клиническую эпидемиологию была систематизация смещений в исследованиях разного типа. Он описал и привел примеры для многих смещений, и его классификацией смещений мы пользуемся до сих пор. Естественным результатом такой работы стало улучшение качества клинических исследований.

Д. Саккет не просто писал, преподавал и проводил клинические испытания. Он собрал блестящих учеников и вместе с ними развернул огромную работу по проверке и структурированию методов работы врача, которая ранее описывалась лишь абстрактными рекомендациями «читать больше». Группой под руководством Д. Саккета были разработаны методы критической оценки научных публикаций, которые стали основой для последующего блестящего прогресса. Ученики и кафедра Д. Саккета остаются тем местом, где разрабатывается система оценки GRADE, технологии Кокрейновского сотрудничества, новые способы дружественного информирования врачей о научных достижениях. Д. Саккет много путешествовал с лекциями и демонстрациями приемов работы с информацией у постели больного, но просветительские путешествия никогда не отстраняли его от разработки фундаментальных вопросов.

Д. Саккет был одним из основателей Кокрейновского сотрудничества. В прошлом году оно отметило 20 лет своего успешного развития. Этот успех и слава Кокрейн как организации высоких научных стандартов во многом определены участием Д. Саккета в течение первого пятилетия.

Его жизнь в основном была связана с университетом МакМастера в Канаде. Там он создал первую кафедру, причем в Канаду Д. Саккет вернулся из Великобритании, где с 1994 по 1999 г. руководил первым британским Центром доказательной медици-

ны, а затем был его почетным консультантом. В Канаду он вернулся уже не в университет, а в глубинку (Маркдейл, Онтарио), где создал Trout Research & Education Centre. Там Д. Саккет работал сам, туда же к нему приезжали коллеги: ежегодно он принимал группы для интерактивного изучения проблем клинических исследований.

Список публикаций Д. Саккета огромен. Почти исключительно для нас то, что в последних переизданиях книг, впервые подготовленных при его основном авторстве, он снял свое имя. В мире медицинских издательств Дэйв Саккет был известен как человек самых высоких этических стандартов, а как член ряда комитетов он участвовал в создании современных стандартов издательского, журнального дела. Интересы Д. Саккета были широки. В юности он был членом Society for the Preservation and Encouragement of Barber Shop Quartets Singing in America (<http://barbershop.org/>).

Работа Д. Саккета была отмечена множеством отличий, среди которых Fellow of the Royal Society of Canada, Royal College of Physicians of London and Edinburgh, прижизненное введение в Canadian Medical Hall of Fame, Officer of the Order of Canada, ряд почетных докторских степеней. От многих наград Д. Саккет отказывался, поскольку полагал, что большая часть наград в действительности — не единичная его заслуга, а результат работы всего его коллектива.

Диагностика опухоли проксимального отдела внепеченочных желчных путей на ранней стадии при помощи пероральной холангиоскопии

Проф. G. COSTAMAGNA¹, А.А. ГВОЗДЕВ*², к.м.н., с.н.с. М.С. БУРДЮКОВ³, к.м.н. Л.А. МАРИНОВА⁴, к.м.н., доц. С.В. КАШИН²

¹Отделение эндоскопии клиники Джемелли Католического университета, Рим, Италия; ²ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва; ⁴БУЗ ГКБ №7 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Diagnostics of the tumour of the proximal extrahepatic bile ducts at the early stage of its development with the use of per-oral cholangioscopy

G. COSTAMAGNA¹, A.A. GVOZDEV², M.S. BURDYUKOV³, L.A. MARINOVA⁴, S.V. KASHIN²

¹Digestive Endoscopy Unit, Gemelli Catholic University Hospital, Rome, Italy; ²State budgetary healthcare facility «Yaroslavl' Regional Clinical Oncological Hospital»; ³Federal state budgetary institution «N.N. Blokhin Russian Oncological Research Centre»; Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ⁴Budgetary healthcare facility «City Clinical Hospital No 7», Moscow Health Department, Moscow, Russia

Холангиокарцинома остается сложным для диагностики заболеванием с плохим прогнозом. Пациенты с этой патологией обычно выявляются на поздней стадии, когда возможности специального лечения уже исчерпаны. Механическая желтуха чаще всего является первым проявлением заболевания. В случае, когда стандартные методы диагностики, включающие трансабдоминальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, не дают полного ответа на поставленные клиницистами вопросы, холангиоскопия является многообещающей методикой для выявления холангиокарциномы на ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: холангиокарцинома, механическая желтуха, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, холангиоскопия, внепеченочный желчный проток.

Cholangiocarcinoma is a disease having the unfavourable prognosis and difficult to diagnose. This pathology is usually detected at the late stages of its evolution when the possibilities for its specialized treatment are virtually exhausted. In most cases, obstructive jaundice is the earliest manifestation of the disease. The standard diagnostic methods including transabdominal ultrasound study, computed tomography, magnetic resonance imaging, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography not infrequently fail to provide all necessary clinical information. It is concluded that cholangioscopy provides a promising tool for the diagnostics of cholangiocarcinoma at the early stages of the disease.

Keywords: cholangiocarcinoma, obstructive jaundice, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCPG), cholangioscopy, extrahepatic bile duct.

Холангиокарцинома встречается в 3% случаев от общей заболеваемости раком пищеварительной системы, и чаще всего локализуется в проксимальной части внепеченочных желчных протоков. Пациенты с холангиокарциномой обычно выявляются на поздней стадии, когда возможности специального противоопухолевого лечения уже исчерпаны. Для постановки этого диагноза необходимы, во-первых, мультидисциплинарный подход с участием хирургов-онкологов, специалистов лучевой диагностики и врачей-эндоскопистов, а во-вторых, применение современных методов исследования (трансабдоминальное ультразвуковое исследование, компьютер-

ная и магнитно-резонансная томография с виртуальной холангиопанкреатографией, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография). Холангиоскопия является многообещающей методикой для выявления холангиокарциномы на ранней стадии заболевания.

Мы хотели бы представить клинический случай больного с подозрением на раннюю стадию холангиокарциномы. Этот случай был продемонстрирован в ходе 15-й международной конференции «YES 2015 — Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы», проходившей 6—7 июля 2015 г. в Ярославле.

Клинический случай

Больная 59 лет поступила в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница» для обследования по поводу обструкции проксимальной части холедоха.

При поступлении в больницу по месту жительства пациентка предъявляла жалобы на боли в области правого подреберья, пожелтение склер и кожного покрова, обесцвечивание кала и потемнение мочи в течение одной недели. По данным УЗИ брюшной полости, внутриспеченочные протоки были не расширены, диаметр холедоха в проксимальном отделе составлял 8 мм, в дистальном — 7 мм; в проксимальном отделе внепеченочных желчных путей определялось гиперэхогенное образование 1,9×1,3 см без акустической тени. На сериях МРТ органов брюшной полости (рис. 1) определялась умеренная билиарная гипертензия с блоком на уровне впадения пузырного протока и наличие дефекта наполнения в общем печеночном протоке, более вероятно, вследствие опухолевого образования. Данные клинических анализов крови подтверждали механическую желтуху. Проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная и спазмолитическая терапия с положительным эффектом. Учитывая подозрение на онкологическую природу механической желтухи, пациентка была направлена в Ярославскую областную клиническую онкологическую больницу (ЯОКОБ) для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

Из анамнеза известно, что пациентка ранее не отмечала признаков билиарной гипертензии, у нее не было сахарного диабета, туберкулеза, она отрицает курение и злоупотребление алкоголем. У пациентки имеется вирусный гепатит В с 1979 г. (после гемотрансфузии по поводу фурункулеза). Признаков желтухи на момент поступления не отмечалось. При пальпации живота наличия опухолевидных образований и болей не определялось.

Данные лабораторных методов при поступлении в ЯОКОБ: лейкоциты $7,1 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,42 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 144 г/л, тромбоциты $176 \cdot 10^9$ /л, глюкоза крови 4,5 ммоль/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 19 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 111 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 60 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 38 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 51 ЕД/л, амилаза крови 60 ЕД/л, креатинин 94 мкмоль/л, мочевины 4,46 ммоль/л. Маркеры гепатита В положительные.

Учитывая наличие дефекта наполнения в проксимальной части внепеченочных желчных путей по данным УЗИ и МРТ брюшной полости, для установления точного диагноза было принято решение выполнить эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) с холангиоскопией и прицельной биопсией.



Рис. 1. Данные МРТ: определяется умеренная билиарная гипертензия с наличием дефекта наполнения в общем печеночном протоке.

Ход операции представлен на рис. 2, а. Видеодуоденоскоп Pentax ED-3490ТК с каналом 4,2 мм свободно проведен в желудок, затем в нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки. Большой дуоденальный сосочек не увеличен, из устья порционно поступает светлая желчь. Селективно канюлирован холедох, введено 10 мл контрастного вещества. Рентгенологическое исследование: правый и левый долевы протоки достигают 6—7 мм, более мелкие внутриспеченочные протоки также несколько расширены, гепатикохоледох шириной 7—8 мм, в его верхней трети тотчас под конфлюенсом, не переходя на него, на протяжении 10—15 мм определяется сужение просвета до 1—3 мм за счет внутриспросветного образования размерами до 10—15 мм, округлой формы, неоднородной структуры (см. рис. 2, б). Пузырный проток не контрастируется. Операционный диагноз: образование общего печеночного протока (Бисмут I).

План: папиллосфинктеротомия, холангиоскопия, биопсия, билиодуоденальное стентирование путем установки пластикового стента.

Ход: выполнена папиллосфинктеротомия длиной 11 мм, устье холедоха раскрылось до 4 мм. Холедохофиброскоп Pentax по инструментальному каналу (4,2 мм) проведен в проксимальные отделы гепатикохоледоха (см. рис. 2, в), визуализирована ворсинчатая опухоль вышеуказанных размеров (см. рис. 2, г, д), затем выполнена внутривнутрипротоковая биопсия (см. рис. 2, е). После биопсии с целью профилактики механической желтухи и холангита

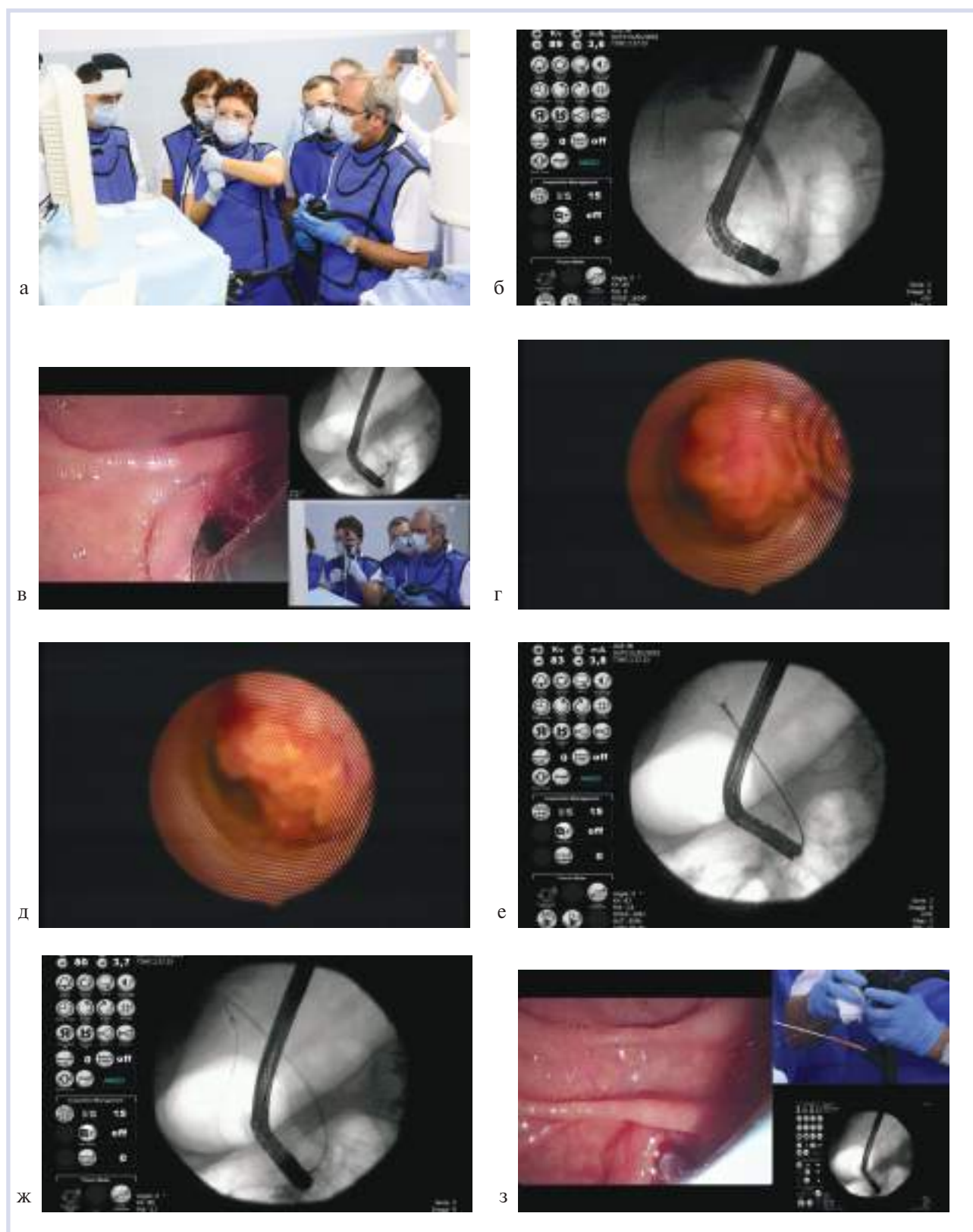


Рис. 2. Выполнение ЭРХПГ, холангиоскопии, внутрипротоковой биопсии и билиодуоденального стентирования.

а — эксперты в операционной (справа налево): Гвидо Костаманья (Рим, Италия), Михаил Сергеевич Бурдюков (Москва, Россия), Людмила Анатольевна Маринова (Москва, Россия), медсестра — Т.Ю. Колесова; б — ЭРХПГ: в верхней трети гепатикохоледа, тотчас под конглоуентом, не переходя на него, определяется сужение просвета около 3 мм за счет внутрипросветного образования размерами до 15 мм; в — заведение холедохоскопа Pentax в желчные пути через канал видеодуоденоскопа Pentax ED3490TK, используя методику «mother-baby» пероральной холангиоскопии; г, д — ворсинчатая опухоль проксимального отдела гепатикохоледа размером до 15 мм, визуализированная при пероральной холангиоскопии; е — выполнение внутрипротоковой биопсии опухоли гепатикохоледа; ж, з — билиодуоденальное стентирование: установка пластикового стента Boston Scientific 10 Fr 12 см, проксимальный конец стента расположен в правом долевым протоке на 2 см выше зоны окклюзии, дистальный выступает в просвет кишки на 1,5 см.

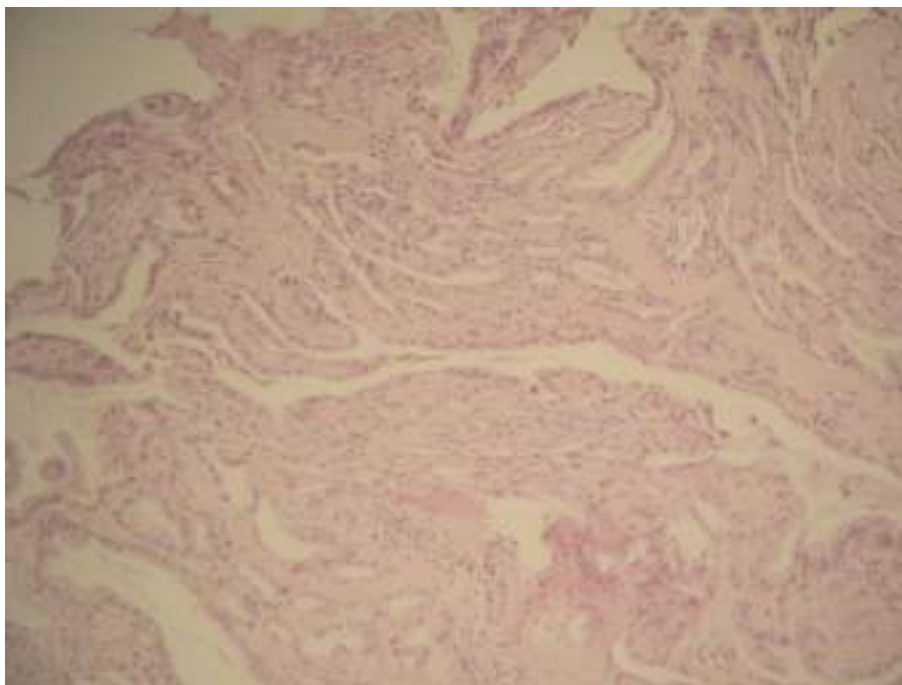


Рис. 3. Гистологический материал, полученный при биопсии после холангиоскопии.

Определяются тубулярные и ворсинчатые структуры аденомы со снижением стратификации эпителия, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения, низкой митотической активностью; воспалительная инфильтрация практически отсутствует; тенденция к фиброзированию стромы. Заключение: полиповидная ворсинчато-тубулярная аденома желчных путей с low-grade дисплазией. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

установлен пластиковый стент Boston Scientific 10 Fr 12 см (см. рис. 2, ж, з). Гистологическое описание полученного материала: полиповидная ворсинчато-тубулярная аденома желчных путей с low-grade дисплазией (рис. 3).

После установления диагноза пациентка была направлена на консультацию в ведущее онкологическое учреждение. Через 1 мес после диагностики и установки стента пациентка чувствовала себя удовлетворительно, признаков механической желтухи и холангита не отмечалось.

Обсуждение

В литературе принято относить к опухолям проксимальных желчных протоков новообразования, исходящие из эпителия желчных протоков, локализующиеся от места впадения в общий печеночный проток пузырного протока до начала сегментарных печеночных протоков второго порядка [1]. В честь патоморфолога Gerald Klatskin, в 1965 г. опубликовавшего первое крупное подробное исследование большого числа наблюдений, опухоли проксимальных желчных протоков стали именовать как опухоли Клацкина. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, опубликованным в 2015 г. [2], в

России заболеваемость холангиокарциномой увеличилась с 2003 по 2013 г. с 1,99 до 2,3 на 100 000 населения в год. В Ярославской области заболеваемость холангиокарциномой в 2013 г. составила 3,93 на 100 000 населения в год. Смертность от этого заболевания в России в 2013 г. составила 2,61, а в Ярославской области этот показатель был выше — 3,15 на 100 000 населения в год. Большинство пациентов с впервые установленным диагнозом холангиокарцинома погибают в первый год после выявления заболевания, что обусловлено поздней диагностикой и запущенностью опухолевого процесса. Даже при операбельном процессе 5-летняя выживаемость не превышает 15% [3]. В исследовании DeOliveira и соавт. (2007 г.), несмотря на наличие негативных краев резекции в 78% случаев, метастазы в лимфатических узлах отмечены у 60% пациентов [4]. По данным другого исследования, резектабельность при холангиокарциноме составила 56%, при этом III стадия или выше встречалась у 60% пациентов, прошедших резекцию [5].

Однако при стадии T1 прогноз после хирургической резекции очень хороший, а 5-летняя выживаемость достигает 100% [6]. При стадии T1 опухоль ограничена стенкой протока и локализуется в пределах слизистого или фибромышечного слоя, без вовлечения лимфатических узлов. Поэтому для

улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с холангиокарциномой внепеченочных желчных протоков большее внимание следует уделять ранней диагностике причин механической желтухи. Наиболее часто встречающиеся симптомы при холангиокарциноме внепеченочных желчных протоков — желтуха (90%), кожный зуд (66%), боль в животе (30—50%), потеря массы тела (30—50%), лихорадка (около 20%) [7]. Дополнительные методы диагностики включают в себя эндосонографию, УЗИ, КТ, МРТ и ЭРХПГ. Получить морфологическую верификацию до операции затруднительно в виду выраженного фиброза в зоне опухоли. Браш-цитология и внутрипротоковая биопсия имеют чувствительность не более 50% [8]. В виду этого эндоскопия желчных протоков с прицельной биопсией дают наиболее высокие результаты в дифференциальной диагностике при механической желтухе, особенно у пациентов с подозрением на рак желчных путей [9].

В обзоре Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, посвященном внутрисветным билиарным технологиям, обсуждаются несколько вариантов холангиоскопии, основным отличием которых является способ «доставки» эндоскопа: наиболее изученный и стандартизованный вариант — «mother-baby» пероральная холангиоскопия, выполняемая одним оператором («Spyglass», «Boston Scientific», США) или двумя врачами, а также вариант «прямой» доставки с использованием ультратонкого эндоскопа [10].

Исследование желчных путей, при котором два врача выполняют эндоскопию с применением тонкого аппарата («baby»), проводимого через инструментальный канал дуоденоскопа («mother»), принято называть «mother-baby» пероральной холангиоскопией. Обычно перед исследованием выполняют широкую папиллосфинктеротомию. После введения холедохоскопа для лучшей визуализации желчные пути заполняются физиологически раствором,

хотя в последнее время обсуждается использование CO₂, причем его применение улучшает качество исследования [11]. Основной точкой приложения является визуализация структур желчных путей, взятие прицельной биопсии, а также лечение сложного холедохолитиаза. Осложнения встречаются в 7—8% случаев, а при проведении лечебных процедур — до 18% [12]. Ограничением метода являются дороговизна, сложность выполнения, хрупкость и быстрая поломка аппаратов, а также необходимость вовлечения в процесс двух врачей. После проведения холангиоскопии рекомендуется назначение антибиотиков, в ряде случаев необходимо дренирование желчных путей для профилактики холангита. Несмотря на это, возможность прицельной биопсии значительно повышает ценность холангиоскопии перед «слепой» биопсией под рентгенологическим контролем [13].

В нашем случае образование проксимального отдела холедоха было слишком мало для точной диагностики при помощи УЗИ и МРТ. Учитывая что при ЭРХПГ был выявлен дефект наполнения в гепатикохоледохе, проведенная пероральная холангиоскопия позволила четко визуализировать полиповидное образование, а выполненная после этого прицельная биопсия помогла верифицировать опухолевое образование на ранней стадии, при лечении которого можно добиться хороших отдаленных результатов.

Таким образом, диагностика холангиокарциномы внепеченочных желчных протоков остается пока сложной задачей, поскольку большинство пациентов поступают в запущенной стадии заболевания. При синдроме механической желтухи, если холангиокарцинома заподозрена клинически, а результаты УЗИ, КТ или МРТ, а также холангиографии не дают полного ответа на поставленные вопросы, холангиоскопия с прицельной биопсией — это безопасный и эффективный подход к более точному и раннему диагнозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков. *Практическая онкология*. 2004;5(2):126-134.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015.
3. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З., Гаврилин А.В. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока. *Кремлевская медицина*. 2000;2:13-16.
4. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245:755-762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
5. Joo YH, Myung SJ, Kim MH, Kim HK, Lee CL, Bang SJ, Park W, Kim SH, Joo KR, Lee JH, Lee SK, Min YI, Gong GY. Clinical study on 193 cases of extrahepatic bile duct carcinoma and its prognostic factors. *Korean J Gastroenterol*. 1999;33:114-123.
6. Mizumoto R, Ogura Y, Kusuda T. Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract. *Hepatogastroenterology*. 1993;40:69-77.
7. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist*. 2004;9:43-57. doi:10.1634/theoncologist.9-1-43.
8. Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:165-175. doi:10.1055/s-2004-828893.
9. Yang HJ, Kim JH, Chun JY, Kim SJ, Lee SH, Kim H, Hwang JH. Adenocarcinoma in situ of the common bile duct diagnosed by cholangioscopy. *Korean J Intern Med*. 2012;27:211-215. doi:10.3904/kjim.2012.27.2.211.
10. Tringali A., Lemmers A, Meves V, Terheggen G, Pohl J, Manfredi G, Häfner M, Costamagna G, Devière J, Neuhaus H, Caillol F, Giovannini M, Hassan C, Dumonceau JM. Biliopancreatic intraductal imaging: ESGE technology review. *Endoscopy*. 2015;47:739-753. doi:10.1055/s-0034-1392584.

11. Ueki T, Mizuno M, Ota S, Ogawa T, Matsushita H, Uchida D, Numata N, Ueda A, Morimoto Y, Kominami Y, Nanba S, Kurome M, Ohe H, Nakagawa M, Araki Y. Carbon dioxide insufflation is useful for obtaining clear images of the bile duct during peroral cholangioscopy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1046-1051.
doi:10.1016/j.gie.2010.01.015.
12. Arya N, Nelles SE, Haber GB, Kim YI, Kortan PK. Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients: a safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2330-2334.
doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40251.x.
13. Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Miyazaki M, Yokosuka O. Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video-cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:219-226.
doi:10.1016/j.gie.2012.10.011.

doi: 10.17116/dokgastro201541-225-30

Особенности эндоскопической диагностики и тактики лечения при раннем раке желудка недифференцированного морфологического строения

Р.О. КУВАЕВ*¹, к.м.н. С.В. КАШИН¹, д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ², Е.А. КРАЙНОВА³, проф. Т. ИТОН⁴¹ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; ²Департамент здравоохранения города Москвы; ³ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; ⁴Медицинский университет г. Канадзава, Япония

The specific features of endoscopic diagnostics and strategy of the treatment of early gastric cancer with the undifferentiated morphological structure

R.O. KUYAEV¹, S.V. KASHIN¹, E.L. NIKONOV², E.A. KRAINOVA³, T. ITON⁴¹State budgetary healthcare facility «Yaroslavl' Regional Clinical Oncological Hospital»; ²Moscow Health Department; ³State budgetary healthcare facility «Yaroslavl' Regional Clinical Oncological Hospital»; ⁴Kanazawa Medical University, Kanazawa, Japan

Рак желудка является актуальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. Прогноз заболевания зависит от стадии процесса и наиболее благоприятен при выявлении заболевания на ранних стадиях. Эндоскопическому удалению подлежит ранний рак, при котором риск лимфатического метастазирования незначителен. Однако вопрос о возможности эффективного лечения раннего недифференцированного рака желудка долгое время оставался предметом клинических исследований и дискуссий, поскольку данная форма рака имеет более высокий риск метастазирования и худший прогноз. Нами представлен случай пациентки 58 лет с диагнозом раннего рака тела желудка (низкодифференцированный рак), T1N0M0, стадия Ia, клиническая группа II. Отличительными особенностями этого случая является плоское распространение опухоли и отсутствие четких границ, что требует тщательного эндоскопического осмотра и выполнения биопсии не только самого образования, но и окружающей слизистой оболочки снаружи от видимого края патологического участка. Это необходимо для точного определения размеров опухоли и выбора дальнейшей лечебной тактики.

Ключевые слова: низкодифференцированный рак желудка, ранний рак желудка, эндоскопия, эндоскопическая подслизистая диссекция.

Gastric cancer remains a serious challenge both worldwide and in the Russian Federation. Prognosis of the disease depends on the stage of the pathological process and may be favourable if this condition is diagnosed at the early stages of its development. Endoscopic resection can remove very early cancer associated with a low risk of lymph node metastasis. However, the problem of the efficient treatment of early undifferentiated gastric cancer has for a long time been a matter of clinical investigations and dispute because this form of cancer is associated with the enhanced risk of metastatic spread and has a poor prognosis. We report here a clinical case of poorly differentiated early cancer of the stomach body (T1 NO MO, stage Ia, clinical group II) in a 58 year-old female patient. A distinctive feature of this case is a flat tumour having no clear-cut boundaries that implies the necessity of the thorough endoscopic examination and studying biopsy specimens not only from the tumour proper but also from the surrounding mucous membrane to be taken to the outside of the visible edge of the pathologically affected region. Fulfilment of this condition ensures the exact determination of the tumour size and the choice of the adequate treatment strategy.

Keywords: poorly differentiated stomach cancer, early gastric cancer, endoscopic submucous dissection.

В настоящее время рак желудка занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. В мире ежегодно выявляют около 1 млн новых случаев рака желудка (952 000 по данным за 2012 г.) [1]. Он занимает пятое место среди самых распространенных онкологических заболеваний и третье место среди причин смерти от злокачественных новообразований в мире. В 2012 г. в России зарегистрировано 37 369 новых

больных раком желудка (преимущественно мужчин), что определило третье ранговое место в структуре заболеваемости (8,8% у мужчин и 5,7% у женщин) [2].

Прогноз зависит от стадии заболевания: общая 5-летняя выживаемость больных раком желудка составляет 25–30%, однако этот показатель больных ранним раком желудка после оперативного лечения достигает 95%. Эндоскопическому удалению подле-

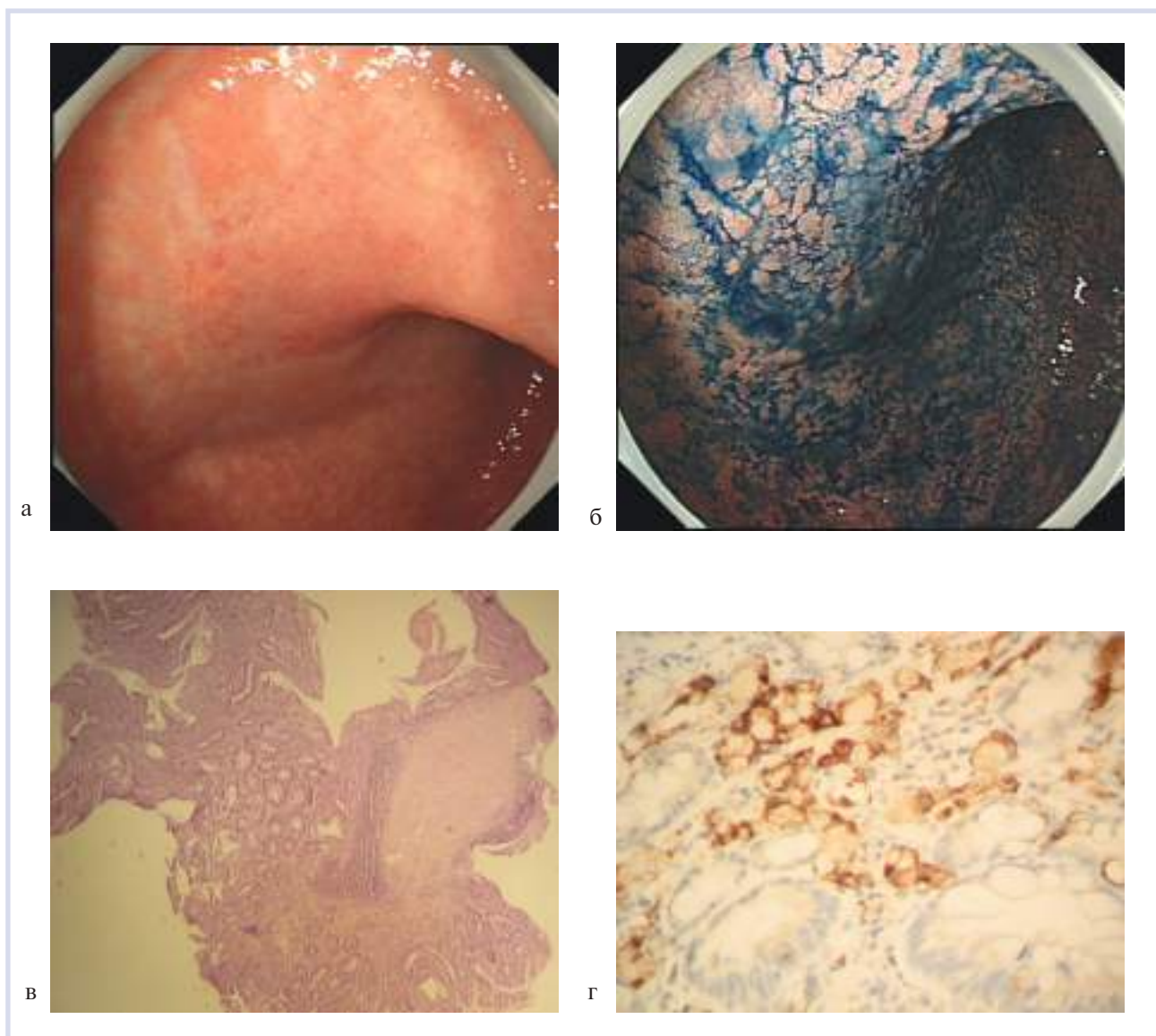


Рис. 1. Клинический случай раннего недифференцированного рака.

а — плоский патологический участок слизистой оболочки нижней трети тела желудка по передней стенке размером около 2,0 см (эндоскопия в белом свете); б — границы образования четко не визуализируются (хромоскопия с индигокармином); в — разрозненные участки с полностью разрушенной структурой и наличием патологически измененных «штопорообразных» сосудов, характерных для недифференцированного рака, границы образования четко не визуализируются (увеличительная и узкоспектральная эндоскопия); г — биопсия выполнена из зоны патологического участка и на 5 мм наружи от видимого края образования.



жит ранний рак, при котором риск лимфатического метастазирования незначителен. Согласно японским рекомендациям, расширенными показаниями для эндоскопической подслизистой диссекции являются [3]:

- внутрислизистый дифференцированный рак любого размера без изъязвления;
- внутрислизистый дифференцированный рак менее 30 мм в диаметре при наличии изъязвления;
- дифференцированный рак с минимальной подслизистой инвазией (<500 мкм: sm1) менее 30 мм в диаметре.

Вопрос о возможности эффективного лечения недифференцированного рака долгое время оставался предметом клинических исследований и дискуссий, поскольку данная форма рака имеет более высокий риск метастазирования и худший прогноз [4]. К настоящему времени накоплены клинические данные об эффективности и безопасности лечения раннего недифференцированного рака менее 20 мм в диаметре, ограниченного слизистой оболочкой [5, 6]. Однако в ряде случаев точно определить границы и размер участка недифференцированного рака очень сложно, поскольку зачастую опухолевый рост

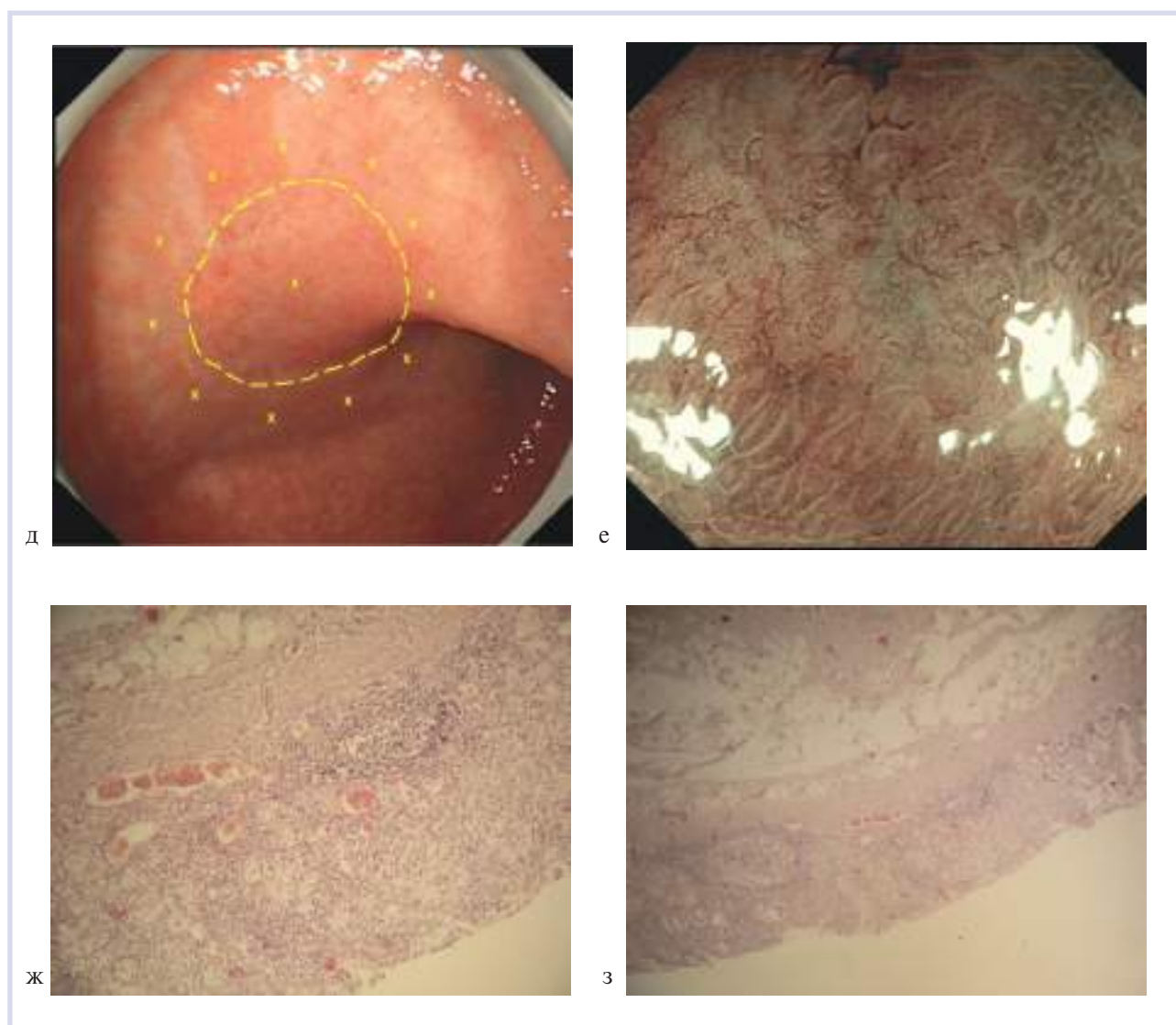


Рис. 1. Клинический случай раннего недифференцированного рака.

д — фокусы низкодифференцированной (G3) микротубулярной карциномы с перстневидно-клеточным компонентом (гистологическое исследование биоптатов, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$); е — экспрессия муцина MUC3 (иммуногистохимическое исследование); ж — фокусы низкодифференцированной (G3) микротубулярной карциномы (гистологическое исследование пострезекционного препарата, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$); з — фокусы низкодифференцированной (G3) микротубулярной карциномы (гистологическое исследование пострезекционного препарата, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$).

(из-за морфологических особенностей) не распространяется на поверхность слизистой оболочки, доступной эндоскопическому осмотру. В результате снижается успешность эндоскопического лечения таких форм рака желудка [7]. Именно поэтому тщательная предоперационная диагностика и правильный выбор тактики лечения недифференцированного раннего рака желудка являются сложной задачей современной эндоскопии и онкологии.

Клинический случай

Пациентка М., 58 лет, направлена на скрининговое эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рис. 1). На мо-

мент обследования больная жалоб не предъявляла; по данным анамнеза, профессиональных вредностей не было, наследственность по онкопатологии не отягощена. При выполнении ЭГДС выявлен плоский патологический участок слизистой оболочки в нижней трети тела желудка по передней стенке размером около 2,0 см в диаметре. Поверхность патологического участка неровная, в зоне образования определяются множественные плоскоуглубленные участки с неровными (а местами нечеткими) границами. При осмотре в узком спектре света с увеличением в области образования определяются разрозненные участки с полностью

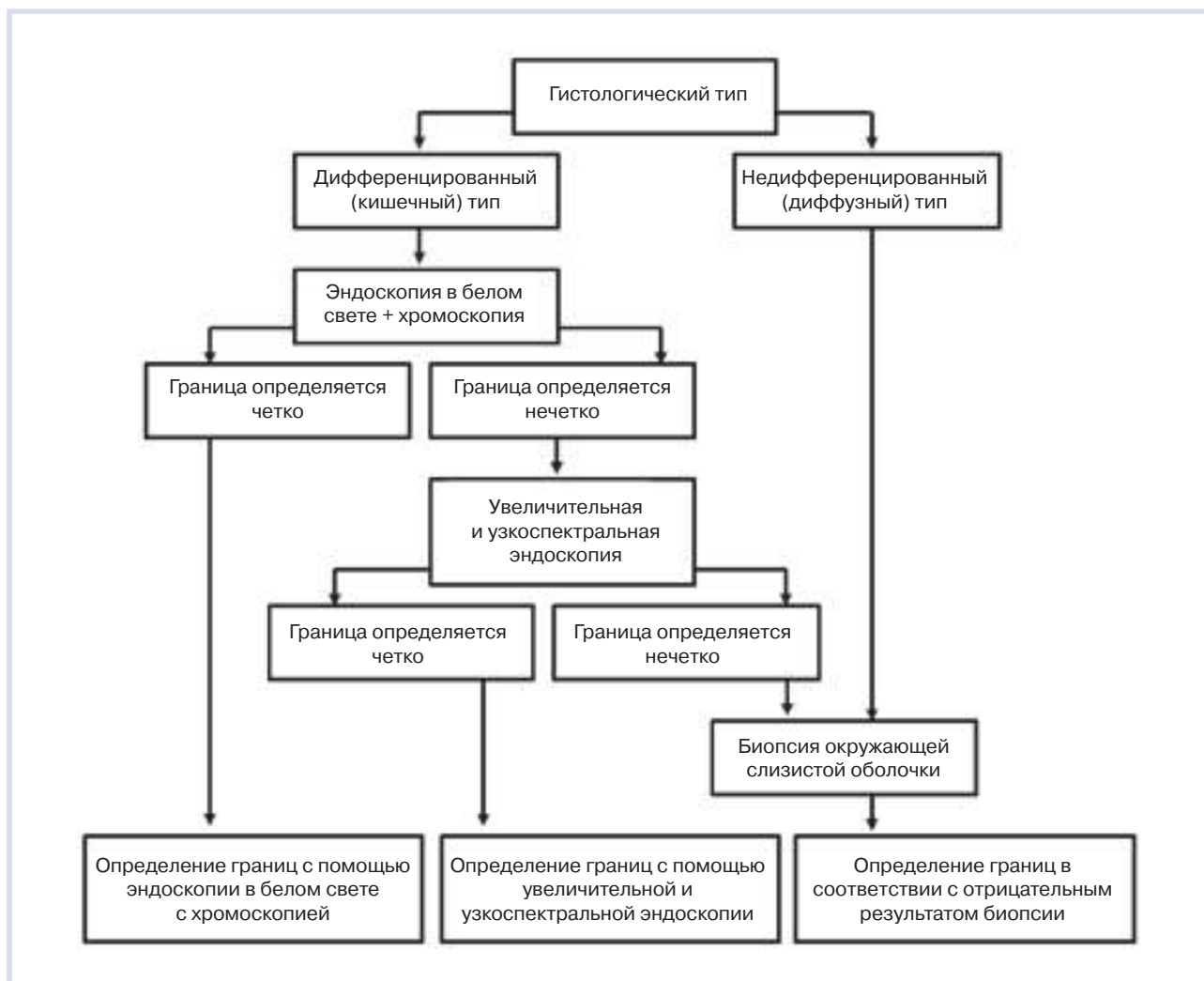


Рис. 2. Алгоритм определения границ опухоли в зависимости от гистологического строения (по К. Yao, адаптировано) [12].

разрушенной структурой и наличием патологически измененных «штопорообразных» сосудов, характерных для недифференцированного рака. Учитывая нечеткость границ и подозрение на низкую дифференцировку опухоли, выполнена биопсия как самого образования, так и окружающей слизистой оболочки по окружности кнаружи от видимого края патологического участка. Гистологическое исследование выявило наличие низкодифференцированной (G3) микротубулярной карциномы с перстневидно-клеточным компонентом в области опухоли, а также в дистальной части макроскопически неизменной слизистой оболочки в непосредственной близости к видимой границе опухоли. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия муцина MUC3. Для предоперационного T-стадирования рака была проведена эндосонография, по результатам которой опухоль лоцировалась только в собственной пластинке

слизистой оболочки, признаков инвазии в подслизистый слой выявлено не было. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости признаков метастазирования в региональных лимфатических узлах (N-стадирование) и отдаленных метастазов (M-стадирование) не определялось. Был установлен диагноз: «Ранний низкодифференцированный рак тела желудка, T1N0M0, стадия Ia, клиническая группа II». Учитывая относительно большое распространение зоны опухоли, низкую дифференциацию рака, нечеткость границ, принято решение о проведении хирургического лечения. Пациентке выполнена лапароскопическая гастрэктомия с D2 лимфодиссекцией. При исследовании постоперационного препарата выявлены участки низкодифференцированной (G3) карциномы. Признаков метастазирования в региональные лимфатические узлы не выявлено.

Обсуждение

Согласно гистологической классификации Lauren [8], рак желудка подразделяется на два различных типа: диффузный и кишечный. Развитие рака желудка кишечного типа рассматривается как многоступенчатый процесс, включающий в себя последовательное изменение слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома. При этом инфекция *Helicobacter pylori* является важным участником формирования этих патологических процессов. Кишечный тип рака является дифференцированным, к которому относится высоко-, умереннодифференцированная тубулярная аденокарцинома и папиллярная аденокарцинома. Напротив, при раке диффузного типа такая последовательность отсутствует: он обычно развивается на фоне неатрофического гастрита, имеет низкую дифференциацию и включает в себя низкодифференцированную аденокарциному и перстневидноклеточный рак. Рак желудка диффузного типа чаще встречается в молодом возрасте и отличается худшим прогнозом, что может быть связано с более злокачественным потенциалом опухолевых клеток, быстрым течением, ранним метастазированием и плохой выявляемостью на ранних стадиях [9].

Эндоскопическое исследование с биопсией служит основным методом диагностики рака желудка. Однако для поиска раннего недифференцированного рака требуется очень тщательный осмотр слизистой оболочки, поскольку изменения ее поверхности носят минимальный характер. При стандартном эндоскопическом осмотре в белом свете ранний внутрислизистый недифференцированный рак без изъязвления выглядит как локальный участок побледнения слизистой оболочки (как правило, без четких границ) [10]. При эндоскопическом исследовании в узком спектре света с увеличением определяется характерный микрососудистый рисунок в виде патологических разрозненных «штопорообразных» микрососудов. Тем не менее в случае недифференцированного типа раннего рака желудка возможности современной эндоскопии, даже при применении современных диагностических методик, ограничены. Это связано с морфологическими особенностями недифференцированного типа рака, поскольку распространение опухоли зачастую идет в средней части собственно слизистой оболочки под слоем относительно неизмененного эпителия. По этой причине осмотр поверхности эпителия, в том числе с применением увеличительной и узкоспектральной эндоскопии, не позволяет определить точные границы опухоли. По данным исследований, внутрислизистое латеральное распространение опухоли под слоем нормального эпителия может достигать 3 мм [11]. В этой связи для адекватной диагностики патологи-

ческого процесса и его границ требуется выполнение биопсии не только из области измененного участка, но и из окружающей слизистой оболочки по окружности (как минимум на 5 мм) от видимого края образования. Определение границ опухоли в соответствии с отрицательными результатами биопсии обязательно не только в случае недифференцированного (диффузного) рака, но и при отсутствии визуализации четких границ дифференцированного (кишечного) типа рака после применения хромоскопии с индигокармином и увеличительной и узкоспектральной эндоскопии (рис. 2) [12].

Выбор тактики лечения раннего недифференцированного рака зависит от размеров и глубины инвазии диагностированной опухоли и, соответственно, от риска лимфогенного метастазирования. Известно, что низкодифференцированный рак отличается более высоким потенциалом лимфогенного метастазирования по сравнению с дифференцированным типом аденокарциномы виду особенностей морфологии опухоли и анатомии лимфатических сосудов слизистой оболочки желудка. Наибольшая плотность лимфатических сосудов в слизистой оболочке представлена в ее глубоких слоях, а локализация низкодифференцированного рака в средней и нижней частях собственной пластинки слизистой оболочки, а также полное разрушение архитектоники желез желудка делают процесс метастазирования более быстрым. Однако, как показывают результаты исследований, внутрислизистый рак размером менее 2 см в диаметре без изъязвления поверхности имеет крайне низкий риск лимфогенного метастазирования, что позволило включить эти критерии в расширенные показания для эндоскопической подслизистой диссекции. При таких размерах, отсутствии изъязвления, инвазии и вовлеченности лимфатических сосудов риск наличия метастазов составляет 0—2,5% (95% ДИ) [13]. Поэтому эндоскопическое лечение также может успешно проводиться при условии соответствия характеристик опухоли так называемым расширенным критериям для эндоскопической подслизистой диссекции. Однако истинные границы и размер опухоли в таком случае могут не соответствовать этим показателям, определяемым при эндоскопическом исследовании, в связи с чем необходимо взвешенное коллегиальное принятие решения о дальнейшей терапии, поскольку стандартом лечения рака желудка до сих пор остается хирургическая резекция с лимфодиссекцией.

Заключение

Недифференцированный рак желудка является особой формой рака, отличающейся высоким злокачественным потенциалом, ранним метастазированием и плохой выявляемостью на ранних стадиях.

Поэтому только тщательная эндоскопическая диагностика с выполнением биопсии, исключая игнорирование минимальных изменений слизистой оболочки желудка, поможет выявить ранние формы недифференцированного рака, имеющие низкий риск лимфогенного метастазирования и, как след-

ствии, хороший прогноз после лечения. В ряде случаев опухоль может быть подвергнута малоинвазивному эндоскопическому лечению (как альтернатива полостной операции), однако возможность и целесообразность хирургического лечения в этом случае следует рассматривать в первую очередь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2012. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-1145. doi:10.1002/ijc.27711.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* Издательская группа РОНЦ; 2014.
3. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):1-11.
4. Lee HH, Song KY, Park CH, Jeon HM. Undifferentiated-type gastric adenocarcinoma: prognostic impact of three histological types. *World Journal of Surgical Oncology*. 2012;10:254. doi:10.1186/1477-7819-10-254.
5. Yamamoto Y, Fujisaki J, Hirasawa T, Ishiyama A, Yoshimoto K, Ueki N. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type intramucosal gastric cancer without ulceration and preoperatively diagnosed as 20 millimetres or less in diameter. *Dig Endosc*. 2010;22(2):112-118. doi:10.1111/j.1443-1661.2010.00945.x.
6. Kang HY, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2010;24(3):509-516. doi:10.1007/s00464-009-0614-0.
7. Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, Tomimatsu H. Unrecognizable intramucosal spread of diffuse-type mucosal gastric carcinomas of less than 20 mm in size. *Endoscopy*. 2000;32(8):604-608.
8. 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.
9. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;3:18-26.
10. Yao K, Ohishi T, Matsui T, Yao T, Iwashita A. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Digestive Endoscopy*. 2001;13(Suppl):27-33.
11. Sawada S, Fujisaki J, Yamamoto N, Kato Y, Ishiyama A, Ueki N, Hirasawa T, Yamamoto Y, Tsuchida T, Tatewaki M. Expansion of indications for endoscopic treatment of undifferentiated mucosal gastric cancer: analysis of intramucosal spread in resected specimens. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1376-1380. doi:10.1007/s10620-009-0883-4.
12. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(1):11-22.
13. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):219-225.

doi: 10.17116/dokgastro201541-219-24

Helicobacter pylori-ассоциированный хронический гастрит: новые технологии эндоскопической диагностики

Р.О. КУВАЕВ¹, Е.Л. НИКОНОВ², С.В. КАШИН¹¹Отделение диагностической и терапевтической эндоскопии ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ²ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Helicobacter pylori-associated chronic gastritis: the new technologies for endoscopic diagnostics

R.O. KUVAEV¹, E.L. NIKONOV², S.V. KASHIN¹¹State budgetary healthcare facility «Yaroslavl' Regional Clinical Hospital», Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, Yaroslavl', Russia; ²Federal state budgetary facility «Polyclinic №1», General Management Department of Presidential Administration, Moscow, Russia

Helicobacter pylori является основной причиной развития хронического гастрита и вызывает большой спектр патологических изменений слизистой оболочки желудка. Эндоскопическое исследование с выполнением биопсии в настоящее время является основным методом диагностики патологических процессов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. Однако рутинное эндоскопическое исследование в белом свете имеет ограниченные возможности диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита и связанных с ним предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка. С внедрением новых эндоскопических технологий, таких как увеличительная и узкоспектральная эндоскопия, появилась возможность детально и углубленно изучить минимальные структурные изменения слизистой оболочки, возникающие под влиянием инфекции *H. pylori*. Воспалительные, атрофические и метапластические изменения слизистой оболочки желудка, возникающие под воздействием инфекции *H. pylori*, сопровождающиеся изменением микроструктуры слизистой оболочки желудка, диагностируются при применении увеличительной эндоскопии. В настоящее время эрадикация *H. pylori* является ключевым инструментом в терапевтическом лечении хронического гастрита и язвенной болезни, а также наиболее перспективной стратегией по канцерпревенции рака желудка. Эрадикационная терапия *H. pylori* позволяет улучшить состояние слизистой оболочки желудка, что также может быть изучено с помощью эндоскопического осмотра с увеличением. Таким образом, современные эндоскопические технологии открывают новые перспективы не только в диагностике предопухолевых состояний и изменений, но и в выявлении инфекции *H. pylori*, а также контроле эффективности эрадикационной терапии.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, эрадикационная терапия, эндоскопия, увеличительная и узкоспектральная эндоскопия.

Helicobacter pylori is a major pathogenic agent responsible for the development of chronic gastritis associated with a variety of pathological changes in gastric mucosa. The endoscopic examination in the combination with biopsy studies is currently considered to be the method of choice for diagnostics of the pathological processes in gastric mucosa of the patients presenting with chronic gastritis. However, the diagnostic and therapeutic potential of routine white-light endoscopic examination is restricted as regards the detection of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis, the accompanying changes in gastric mucosa and the related pre-carcinogenic conditions. The advent of the new endoscopic technologies, such as magnification and narrow-band endoscopy, made possible in-depth investigations into minute structural changes in the mucous membrane caused by *H. pylori* infection. The inflammatory and metaplastic changes in gastric mucosa associated with *H. pylori* infection are accompanied by microscopic alteration of its structure that is possible to observe with the help of magnification endoscopy. At present, eradication of *H. pylori* is a key tool for the conservative treatment of chronic gastritis and ulcer disease. Also, it is a most promising strategy for the prevention of gastric cancer. The treatment of chronic gastritis by means of *H. pylori* eradication results in the improvement of the state of gastric mucosa that can be monitored with the help of magnification endoscopy. It is concluded that the modern endoscopic technologies open up new prospects not only for the diagnostics of pre-carcinogenic events but also for the identification of *H. pylori* infection and the evaluation of the effectiveness of eradication therapy.

Keywords: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, eradication therapy, endoscopy, magnification and narrow-band endoscopy.

Хронический гастрит является самым распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которым страдает от 50 до 80% взрослого населения земного шара [1]. Основной причиной возникновения хронического гастрита является инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. По данным многочисленных исследований,

H. pylori-ассоциированный хронический гастрит составляет приблизительно 80% среди всех форм гастритов [2]. Эта инфекция вызывает большой спектр патологических изменений слизистой оболочки желудка, в числе которых атрофический гастрит и кишечная метаплазия, являющиеся предраковыми состояниями, на фоне которых могут развиваться

предраковые изменения слизистой оболочки (дисплазия низкой и высокой степени) и в ряде случаев рак желудка [3–6]. Поэтому в настоящее время диагностика и своевременная терапия *H. pylori*-ассоциированного гастрита рассматриваются как глобальная стратегия профилактики рака желудка [7, 8].

Эндоскопическое исследование с выполнением биопсии слизистой оболочки желудка сегодня является основным методом диагностики хронического гастрита [9–13]. Однако возможности эндоскопии в белом свете имеют ограниченные возможности в диагностике *H. pylori*-ассоциированного гастрита и связанных с ним предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка [14]. Только в ряде случаев при выраженных воспалительных и атрофических изменениях слизистой оболочки могут определяться специфические эндоскопические признаки, такие как множественные нодулярные образования [15, 16] при активном хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите, исчезновение желудочных складок и визуализация сосудов подслизистого слоя [17] при атрофии, а также очаги пепельного или белесоватого цвета [18, 19] при развитии кишечной метаплазии. Однако эти признаки имеют очень низкую чувствительность, в особенности у пациентов с минимальными воспалительными и начальными атрофическими изменениями [20]. С внедрением новых эндоскопических технологий, таких как увеличительная и узкоспектральная эндоскопия, появилась возможность детально и углубленно исследовать минимальные структурные изменения слизистой оболочки, возникающие под влиянием инфекции *H. pylori*.

Узкоспектральная эндоскопия (narrow band imaging — NBI) — это оптическая эндоскопическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны и повышающих контрастность получаемого изображения, что позволяет получить детальную картину сосудистого рисунка тканей [21]. Увеличительная эндоскопия (High-Magnification Endoscopy) проводится с помощью специальных эндоскопов, имеющих на дистальном конце оптическую линзу и позволяющих детально изучить слизистую оболочку с оптическим увеличением более чем в 100 крат. Совместное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии дает возможность подробно оценить поверхность эпителия и микрососуды слизистой оболочки желудка [22].

При эндоскопическом осмотре с увеличением слизистой оболочки желудка оцениваются два основных компонента [23]: микрососудистый рисунок и микроструктура поверхности эпителия. В микрососудистой архитектонике поверхностных слоев слизистой оболочки желудка различают две главных

составляющих: субэпителиальную капиллярную сеть (subepithelial capillary network — SECN) и собирательные венулы (collecting venules — CV). Микроструктура поверхности слизистой оболочки желудка представлена желудочными ямками и бороздами различной формы. Ямки гистологически соответствуют желудочным железам, в которых выделяется несколько основных компонентов: устье, краевой ямочный эпителий, представляющий область, окружающую устье железы, а также промежуточная часть — выступающая зона между устьями желез. Таким образом, рисунок поверхности эпителия сформирован в основном промежуточной частью, окаймленной краевым ямочным эпителием.

Микроанатомия слизистой оболочки имеет неодинаковое строение в разных отделах желудка [24]. Согласно К. Yao и соавт. [25], в норме в теле желудка микрососудистая архитектоника представлена субэпителиальной капиллярной сетью, имеющей форму «пчелиных сот», которые расположены по периферии от ямок. Полигональные петли истинных капилляров окружают каждую желудочную ямку, формируя под эпителием сеть, ветви которой сходятся в собирательные венулы, имеющие вид «морской звезды». Структура поверхности эпителия нормальной слизистой оболочки тела желудка представлена ямками округлой формы, устья которых представлены в виде точек.

Слизистая оболочка антрального отдела желудка имеет другую картину. Микрососудистая архитектоника нормальной слизистой оболочки антрального отдела желудка представлена закрученными (coil-shaped) микрососудами, которые располагаются внутри эпителиальных структур. Собирательные венулы визуализируются реже, так как они залегают в более глубоких частях собственной пластинки, чем в теле желудка, и распространяются в косом направлении. Рисунок поверхности эпителия представлен ямками овальной или линейной формы, устья желез не визуализируются, так как имеют косое направление.

Важным признаком нормальной слизистой оболочки тела желудка, не подвергшейся инфицированию *H. pylori*, является наличие правильно расположенных собирательных венул (regular arrangement of collecting venules — RAC). По данным К. Yagi и соавт. [26], этот признак имеет высокую чувствительность и специфичность (93,8 и 96,2% соответственно). Напротив, отсутствие собирательных венул является характерным признаком *H. pylori*-ассоциированного гастрита, имеющим чувствительность и специфичность, по данным G. Anagnostopoulos и соавт. [27], 100 и 92,7% соответственно. Поэтому самым первым признаком начавшегося воспалительного процесса, индуцированного *H. pylori*, является исчезновение собирательных венул при сохранении округлой формы ямок и капиллярной сети. Это, вероят-

Таблица 1. Z-классификация изменений микроструктуры поверхности и микрососудистого рисунка при хроническом гастрите по Yagi

Z-тип	Описание	РАС-статус	Гистология	<i>H. pylori</i>
Z-0	Желудочные ямки окружены капиллярной сетью и правильно расположенными собирательными венулами	Положительный	Воспалительной инфильтрации или атрофии не определяется, поверхность эпителия соответствует норме, без признаков дегенерации, желудочные ямки нормального строения, имеющие узкие ходы, окруженные нормальным эпителием.	Не определяется
Z-1	Желудочные ямки окружены капиллярной сетью, но без собирательных венул	Отрицательный	Определяется слабо выраженная воспалительная инфильтрация, без дегенерации или деструкции поверхностного эпителия	Определяется
Z-2	Белые расширенные ямки и борозды, капиллярная сеть и собирательные венулы не определяются	Отрицательный	Определяется воспалительная инфильтрация, патологическое расширение желудочных желез, дегенерация и деструкция поверхностного эпителия	Определяется
Z-3	Белые ямки расширены и окружены красными участками без борозд, капиллярная сеть и собирательные венулы не определяются	Отрицательный	Выявляется умеренно выраженное воспаление, дегенерация поверхностного эпителия и тенденция к исчезновению желудочных желез. Часто выявляется атрофия	Определяется

но, связано с воспалительной инфильтрацией, разрушением микрососудистой структуры и изменением кровотока, а также дегенерацией поверхностного эпителия. Подчеркивая важность описания собирательных венул, S. Nakagawa и соавт. [28] выделили несколько типов рисунка. Правильный тип (regular, R-тип) определяется наличием правильно расположенных собирательных венул, что характерно для нормальной слизистой оболочки. Скрытый тип (obscured, O-тип) характеризуется полным отсутствием собирательных венул и наблюдается при возникновении гастрита. Дополнительно был выделен неправильный тип (irregular, I-тип) с хаотично расположенными собирательными венулами, что встречается в случае развития атрофических изменений слизистой оболочки.

Дальнейшее прогрессирование воспалительных и дегенеративных изменений слизистой оболочки желудка, возникающее под воздействием инфекции *H. pylori*, сопровождается характерными изменениями микроструктуры слизистой оболочки желудка, наблюдаемыми при применении увеличительной эндоскопии [29]. При активном воспалении ямки расширяются, окружаются зоной эритемы, появляются разделительные борозды, полностью исчезает капиллярная сеть. Также отмечается, что с увеличением степени воспалительного процесса ямки приобретают более расширенную и удлинненную форму [30]. При развитии атрофических изменений слизистой оболочки микроструктура ее поверхности эпителия (ямки и борозды) не прослеживается, субэпителиальная капиллярная сеть разрушена и не определяется, а микрососудистая архитектура представлена только хаотично расположенными собирательными венулами. Указанные изменения детально описаны в различных классификационных системах.

С целью объективизировать и описать все изменения слизистой оболочки, происходящие под действием *H. pylori*, многими специалистами были созданы различные классификационные системы. Одной из первых работ, посвященных изучению рисунка поверхности слизистой оболочки при хроническом гастрите, явилась работа N. Sakaki и соавт. [31]. С помощью увеличительного фиброскопа FGS-ML II («Machida», Токио, Япония) с увеличением в 30 раз впервые подробно описана микроструктура слизистой оболочки желудка при различных воспалительных и дегенеративных изменениях. Было выделено четыре основных типа ямочного рисунка слизистой оболочки желудка, для которых впоследствии были определены наиболее характерные гистологические изменения: А — точечные ямки (нормальная слизистая оболочка), В — короткие линейные ямки (хронический гастрит), С — полосатые борозды (атрофия и кишечная метаплазия), D — ячеистые борозды (выраженная атрофия и кишечная метаплазия). Созданная классификация широко используется Японскими специалистами и по настоящее время [32]. С внедрением современной эндоскопической аппаратуры, изменения микроструктуры слизистой оболочки, возникающие при хроническом гастрите, были детально описаны в так называемой «Z-классификации», созданной K. Yagi и соавт. [33] (табл. 1). В рамках этой классификационной системы тип Z-0 описывает нормальную слизистую оболочку, типы Z-1 и Z-2 являются типичными проявлениями *H. pylori*-гастрита, а тип Z-3 наблюдается при развитии атрофических изменений (см. табл. 1). Позднее этими же авторами «Z-классификация» была переработана и дополнена новыми типами, детально описывающими минимальные воспалительные изменения. Новая классификационная система получила название

Таблица 2. Классификация изменений микроструктуры поверхности и микрососудистого рисунка при хроническом гастрите по Anagnostopoulos

Тип	Описание	Гистология
1	Субэпителиальная капиллярная сеть в виде «пчелиных сот» с правильно расположенными собирательными венулами, правильными округлыми ямками	Нормальная слизистая оболочка
2	Субэпителиальная капиллярная сеть в виде «пчелиных сот» с правильными округлыми ямками, но без собирательных венул	<i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит
3	Утрата нормальной субэпителиальной капиллярной сети и собирательных венул, расширенные белые ямки, окруженные эритемой	
4	Утрата нормальной субэпителиальной капиллярной сети и желудочных ямок, хаотично расположенные собирательные венулы	Атрофия слизистой оболочки

«АВ-классификация» [34], поскольку описывает не только воспалительные изменения в теле желудка («body» — «В»), но и особенности слизистой оболочки антрального отдела и атрофические изменения («atrophic mucosa and antral mucosa» — «А»). Однако эти признаки не были валидизированы в Европейских странах, к тому же критерии различных типов имеют субъективный описательный характер и могут интерпретироваться различными специалистами по-разному. В связи с этим ведущими европейскими и японскими специалистами была разработана упрощенная классификационная система [35], описывающая четыре типа рисунка слизистой оболочки, включающих основные типы гистологических изменений (табл. 2): нормальная слизистая оболочка (тип 1), хронический гастрит (тип 2 и тип 3), атрофические изменения (тип 4). В антральном отделе желудка важным и наиболее характерным признаком хронического воспаления является исчезновение капиллярной сети [36].

Отдельной и очень важной задачей эндоскопического увеличительного исследования является диагностика кишечной метаплазии. Согласно исследованию A. Vansal и соавт. [37], villous и гребневидный рисунок соответствуют гистологическому диагнозу кишечной метаплазии с высокой чувствительностью и специфичностью (80 и 100% соответственно). Однако наиболее ярким и характерным для кишечной метаплазии признаком является обнаружение так называемых светло-синих гребней (Light blue crests — LBC) — тонких светло-синих линий на гребнях эпителия или борозд [38]. Этот феномен возникает только при осмотре в узком спектре света вследствие отражения короткой длины волны (400–430 нм) от поверхности ткани, имеющей реснитчатую поверхность, какую имеют щеточная каемка клеток кишечной метаплазии и двенадцатиперстной кишки. По данным N. Uedo и соавт. [38], выявление светло-синих гребней как предиктора кишечной метаплазии имеет высокую чувствительность и специфичность — 89 и 93% соответственно. Однако светло-синие гребни обнаруживаются не во всех участках кишечной метаплазии, поэтому необходимо использование других признаков при проведении эндоскопического исследования. Альтернативной характеристикой ки-

шечной метаплазии являются краевые матовые полосы (marginal turbid band) — белые непрозрачные полосы, окаймляющие эпителиальные структуры [39]. Этот феномен возникает благодаря расширению и укорочению промежуточной части между ямками желез желудка. Как правило, краевые матовые полосы характеризуют недавнее развитие кишечной метаплазии, в то время как светло-синие гребни в большей степени связаны с давно присутствующими очагами. В исследовании J. An и соавт. [39] чувствительность, специфичность и точность краевых матовых полос в диагностике кишечной метаплазии составляла 100, 66,0 и 81,7% соответственно. Этот признак можно легко выявить при развитии кишечной метаплазии в теле желудка, однако в антральном отделе желудка краевые матовые полосы иногда трудно дифференцировать от краевого железистого эпителия структур нормальной слизистой оболочки.

В настоящее время эрадикация *H. pylori* является ключевым инструментом в терапевтическом лечении хронического гастрита и язвенной болезни, а также наиболее перспективной стратегией по канцерпревенции рака желудка. Однако в гистологическом каскаде изменений слизистой оболочки желудка существует так называемая «точка невозврата», при достижении которой эрадикационная терапия не может приводить к регрессии патологических изменений и предотвратить развитие рака желудка. Именно поэтому чем раньше начинается лечение, тем эффективнее происходит восстановление слизистой оболочки [40].

Эрадикация *H. pylori* приводит к излечению и восстановлению при неатрофическом гастрите, однако при развитии атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии, результаты исследований по эффективности эрадикации являются противоречивыми. Как показывают исследования, эрадикация *H. pylori* устраняет воспалительную инфильтрацию, улучшает функциональные способности тела желудка, замедляет или даже останавливает прогрессирование атрофии, а в некоторых случаях процессы атрофии могут подвергнуться обратному развитию. Однако в настоящее время нет убедительных данных о том, что эрадикация *H. pylori* может привести к регрессу кишечной метаплазии [41]. Таким образом, эрадикационная терапия *H. pylori* по-

зволяет улучшить состояние слизистой оболочки желудка, что сопровождается изменениями микро-структуры слизистой оболочки, наблюдаемыми при проведении увеличительной эндоскопии.

В исследовании К. Yagi и соавт. [42] при наблюдении за пациентами через 2 мес после лечения определялись два признака успешной терапии: исчезновение эритемы и отека между желудочными ямками, а также изменения структуры ямок — увеличенные белые ямки становятся точечными. Также исследователи отмечают и изменение микрососудистой архитектоники в виде снижения плотности нерегулярной капиллярной сети. Известно, что для восстановления слизистой оболочки необходимо несколько месяцев после проведения успешной элиминации инфекции *H. pylori*, поэтому контрольное исследование следует проводить не ранее, чем через 2—3 мес после эрадикационной терапии. Однако, по данным исследования Т. Tahara и соавт. [30], даже через 12 нед сохраняются незначительные изменения в микроструктуре слизистой оболочки, проявляющиеся в минимальной нерегулярности ямок и капиллярной сети. Поэтому полное восстановление слизистой оболочки — это длительный процесс, требующий эндоскопического контроля и наблюдения.

Однако, по данным исследований, при умеренной и выраженной атрофии, а также в случаях возникновения кишечной метаплазии изменения микро-структуры слизистой оболочки после успешной эрадикационной терапии в короткие сроки (3 мес) не наблюдались. Вероятно, для наблюдения за динамикой атрофических и метапластических изменений требуются гораздо более продолжительные интервалы наблюдения. Учитывая эти факты, достоверно говорить об эффективности элиминации *H. pylori* приходится только у пациентов без атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки.

Таким образом, современные эндоскопические технологии открывают новые перспективы не только в диагностике предопухолевых состояний и изменений, но и в выявлении инфекции *H. pylori*, а также контроле эффективности эрадикационной терапии. Использование увеличительной и узко-спектральной эндоскопии в комплексной диагностике пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом позволит возвести диагностический процесс на принципиально иной уровень, что в дальнейшем может привести к повышению качества наблюдения за такими больными и, как следствие, эффективности мер по профилактике рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.В., Хазанов А.И. *Гастроэнтерология и гепатология диагностика и лечение. Руководство для врачей*. М.: 2007:59.
2. Рапопорт С.И. *Гастриты (пособие для врачей)*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2010.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis-nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:17-23.
7. 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 (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44:74-94.
8. Ивашкин В.Т. Современная гастроэнтерология и предопухолевые заболевания пищеварительной системы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепат., колопроктол.* 2002;3(1):4-9.
9. Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME et al. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy*. 2005;37:532-536.
10. 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.
11. El-Zimaity HM, Graham DY. 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.
12. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005;36:228-233.
13. Kashin S, Pavlov A, Gono K, Nadezhin A. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer and gastric precancerous lesions. In: Pasechnikov VD, ed. *Gastric cancer: diagnosis, early prevention, and treatment*. 1:edn. New York: Nova Science Publishers; 2010:197-233.
14. Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med*. 1956;254:641-644.
15. 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.
16. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*. 1995;108:917-924.
17. Redén S, Petersson F, Jönsson KA 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.
18. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:544-545.
19. Kaminishi M, Yamaguchi H, Nomura S et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the Research Society for Gastritis. *Dig Endosc*. 2002;14:138-151.
20. Bah A, Saraga E, Armstrong D et al. Endoscopic features of Helicobacter pylori-related gastritis. *Endoscopy*. 1995;27:593-596.
21. Kuznetsov K, Lambert R, Rey J-F. Narrow-Band Imaging: Potential and Limitations. *Endoscopy*. 2006;38(1):76-81.
22. Yao K, Nagahama T, Hirai F et al. Clinical application of magnification endoscopy with NBI in the stomach and the duodenum. In: Cohen J, ed. *Comprehensive atlas of highresolution endoscopy and narrow band imaging*. Boston: Blackwell Publishing; 2007:83-103.
23. Yao K, Nagahama T, Hirai F et al. Clinical application of magnification endoscopy with NBI in the stomach and the duodenum. In: Cohen J, ed. *Comprehensive atlas of highresolution endoscopy and narrow band imaging*. Boston: Blackwell Publishing; 2007:83-103.
24. Yao K. Gastric microvascular architecture as visualized by magnifying endoscopy: body mucosa and antral mucosa without pathological change

- demonstrate two different patterns of microvascular architecture. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(3):596-597.
25. Yao K. Gastric microvascular architecture as visualized by magnifying endoscopy: body mucosa and antral mucosa without pathological change demonstrate two different patterns of microvascular architecture. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(3):596-597.
26. Yagi K, Nakamura A, Sekine A et al. Endoscopic features of the normal gastric mucosa without *Helicobacter pylori* infection (in Japanese with English abstract). *Gastroenterol Endosc.* 2000;10:1977-1987.
27. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, Foley S, Sunil S, Atherton JJ, Hawkey C, Ragnath K et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy.* 2007;39:202-207.
28. Nakagawa S, Kato M, Shimizu Y et al. Relationship between histopathologic gastritis and mucosal microvascularity: observations with magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:71-75.
29. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison Between Magnifying Endoscopy and Histological, Culture and Urease Test Findings from the Gastric Mucosa of the Corpus. *Endoscopy.* 2002;34:376-381.
30. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Okubo M, Arisawa T, Hirata I. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):246-253.
31. Sakaki N, Iida Y, Okazaki Y et al. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy.* 1978;10:269-274.
32. Kato M, Shimizu Y, Nakagawa S et al. Usefulness of magnifying endoscopy in upper gastrointestinal tract: history and recent studies. *Digestive Endoscopy.* 2005;17(s1):S5-S10.
33. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison Between Magnifying Endoscopy and Histological, Culture and Urease Test Findings from the Gastric Mucosa of the Corpus. *Endoscopy.* 2002;34:376-381.
34. Yagi K, Watanabe J, Nakamura A, Sekine A. Magnifying views of Gastritis-AB classification (in Japanese with English abstract). *Stomach and Intestine.* 2007;42:697-704.
35. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, Foley S, Sunil S, Atherton JJ, Hawkey C, Ragnath K et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy.* 2007;39:202-207.
36. Bansal A, Ulusarac O, Mathur S, Sharma P. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008;67(2):210-216.
37. Bansal A, Ulusarac O, Mathur S, Sharma P. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008;67(2):210-216.
38. 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(8):819-824.
39. An J, Song G, Kim G, Park D, Shin N, Lee B, Woo H, Ryu D, Kim D, Heo J. Marginal turbid band and light blue crest, signs observed in magnifying narrow-band imaging endoscopy, are indicative of gastric intestinal metaplasia. *BMC Gastroenterology.* 2012;12:169.
40. Malfertheiner P et al. Management of *H. pylori* infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-664.
41. 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(Suppl. 2):32-38.
42. Yagi K, Honda H, Yang JM, Nakagawa S. Magnifying Endoscopy in Gastritis of the Corpus. *Endoscopy.* 2005;37(7):660-666.

doi: 10.17116/dokgastro201541-214-18

Агонисты опиатных рецепторов в гастроэнтерологической практике

Д.м.н., проф. С.А. БУЛГАКОВ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

The use of agonists of opioid peptide receptors in the gastroenterological practice

S.A. BULGAKOV

State budgetary educational institution of higher professional education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

В статье дается определение опиоидным пептидам (ОП), рецепторам и системе ОП. Описываются физиологические и фармакологические эффекты, присущие опиатным соединениям. На основе ряда их гастроинтестинальных свойств разработаны лекарственные препараты — агонисты опиоидных рецепторов (ОР). Подробно рассматриваются три лекарства этой группы, получившие значительное распространение в лечебной практике: даларгин, лоперамид, тримебутин. Рассмотрены клинические аспекты их применения, обозначено их место в терапии гастроэнтерологической патологии. Также описаны новые перспективные терапевтические соединения — агонисты ОР.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, агонисты опиоидных рецепторов, даларгин, лоперамид, тримебутин.

The author proposes the definition of opioid peptides (OP), their receptors, and the whole OP system. The physiological and pharmacological effects produced by opioid substances are described. Investigations into certain activities of these compounds in the gastrointestinal tract provide a basis for the development of such pharmaceutical products as agonists of opioid peptide receptors (OR). Three preparations of this group, viz. dalargin, loperamide, and trimebutine, that find the extensive application in the clinical practice are considered at a greater length with special reference to their clinical use and therapeutic action in the patients presenting with gastrointestinal disorders. Information about the new promising agonists of opioid peptide receptors is presented.

Keywords: opioid peptides, agonists of opioid peptide receptors, dalargin, loperamide, trimebutine.

В середине 70-х годов прошлого столетия были сформулированы основные положения диффузной нейроэндокринной системы организма, обнаружены и охарактеризованы новые семейства нейропептидов. Из этих семейств наиболее интересным и перспективным в свете дальнейшего изучения оказалось семейство опиоидных пептидов (ОП). ОП принято называть нейропептиды, взаимодействующие со специфическими опиатными (опиоидными) рецепторами (ОР) [1, 2]. ОР представляет собой комплекс с молекулярной массой $1,5 \cdot 10^5$ Да, состоящий из белка и кислых липидов, в интактной мембране он соединен с аденилциклазой [3].

Система ОР гетерогенна и состоит из ряда популяций рецепторов с различной специфичностью. К наиболее охарактеризованным типам относятся рецепторы μ (мю), δ (дельта), κ (каппа), в меньшей степени — рецепторы орфано, ϵ (эпсилон), λ (лямбда). У некоторых рецепторов обнаружены подтипы, например, κ_1 и κ_2 . Наиболее изученными ОП являются

энкефалины (лейцин- и метионин-энкефалины), эндорфины, динорфины, дерморфины и ряд других. Число фиксируемых в организме ОП постоянно расширяется. Обнаруженные ОП, их рецепторы и лиганды объединены в единую опиоидную систему, назначение которой — поддержание оптимального статуса гомеостаза [4].

Накоплено огромное количество информации о биологических и фармакологических эффектах, присущих ОП [1, 5]. Эти пептиды обладают как центральными эффектами (психоневрологические и поведенческие реакции), так и возможностью оказывать влияние на периферические центры и органы, включая органы пищеварения. Высокое содержание опиоидов установлено в эндокринных клетках слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в надпочечниках, в ганглиях вегетативной нервной системы, ОР всех типов определены в многочисленных нервных структурах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также в мембранах гладко-

мышечных клеток пищеварительной системы. Гастроинтестинальные эффекты опиоидов, как правило, опосредованы δ -рецепторами и в меньшей степени — μ -рецепторами [1]. Связь ОП с соответствующими рецепторами оказывает выраженное и разнонаправленное действие на моторику пищеварительного канала. Активация κ -рецепторов приводит к угнетению моторной активности в результате блокады возбуждающих нейронов энтеральной нервной системы и к значительному анальгезирующему эффекту при висцеральных болевых реакциях. М- и δ -рецепторы оказывают стимулирующее влияние на моторику в результате блокады тормозных нейронов нервной системы ЖКТ [6].

В отношении результатов экспериментов по изучению влияния ОП на органы ЖКТ и их функциональных ответов необходимо подчеркнуть, что они, с одной стороны, многочисленны, но с другой — во многом противоречивы. Расхождения результатов экспериментов и их трактовки, как правило, объясняются высокой гетерогенностью ОР. Так, до настоящего времени нет четкой цельной картины о направленности секреторной реакции желез желудка на введение ОП. Известный польский физиолог S. Konturek демонстрировал в своих опытах на собаках стимулирующие свойства различных пептидов на желудочную секрецию [7], однако в наших экспериментах на собаках с изолированным желудком по Павлову и с фистулами желудка по Басову, а также на животных с денервированными желудочками по Генденгайну фиксировали достоверное угнетение желудочной секреции в ответ на введение лейцин-энкефалина [1]. Ингибирующее действие на желудочную секрецию нами наблюдалось и при введении собакам других пептидов [8]. Полученные эффекты блокировались специфическим антагонистом ОР — налоксоном, что указывало на опосредованность этих реакций ОР. Подтверждение ингибирующих свойств ОП на желудочную секрецию можно найти в работах зарубежных авторов. Имеются данные, свидетельствующие о снижении уровня гастрина при введении животным лейцин-энкефалина [1]. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы в условиях введения опиоидов изучалась достаточно подробно. Можно говорить, что при центральном введении морфин и эндогенные опиоиды угнетают базальную секрецию, а при внутривенном введении фиксируется угнетение экзокринной секреции, стимулированной как гормональными стимулами, так и пищей [9]. При стимуляции ОР пропульсивная активность желудка снижается, а тонус других отделов желудка и двенадцатиперстной кишки повышается, что сказывается на снижении скорости эвакуации и пассажа содержимого желудка. Предполагается, что опиаты замедляют прохождение кишечного содержимого, усиливая тонус мускулатуры кишечника и снижая его пропульсивную

активность. За счет стимуляции центральных и периферических рецепторов опиоиды снижают секрецию воды и электролитов в кишечнике. Доказано участие эндогенных ОП в формировании ощущения голода и пищевого поведения.

В 70-е и 80-е годы прошлого века прогресс в области синтеза биологически активных пептидов был настолько стремителен, что создал основу для получения химическим путем не только самих эндогенных пептидов, но и их многочисленных аналогов. Эти аналоги часто обладают более избирательной биологической активностью, большей стабильностью и продолжительностью действия, чем природные соединения. Был разработан оригинальный аналог лейцин-энкефалина, получивший название даларгин [10, 11]. Он был синтезирован в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР (под руководством проф. М.И. Титова). В даларгине, в отличие от эндогенного лейцин-энкефалина, глицин заменен на Д-аланин, что ведет к замедлению расщепления пептида энкефалиназами, а к С-терминальной части молекулы энкефалина был добавлен аргинин. Положительно заряженный аргинин вводился для устранения проникновения даларгина в высшие отделы центральной нервной системы (ЦНС).

Произведенные замены послужили основанием для названия препарата — Д-Ала-нин-АРГИНИН. В крови гексапептид даларгин расщепляется на несколько фрагментов, два из которых — N-терминальные пентапептид и тетрапептид — обладают опиоидоподобной структурой, а два других — D-Ala-Gly-Phe-Leu, а также Tug-D-Ala-Gly — не имеют опиоидной активности. Время полураспада даларгина составляет около 2 мин. Даларгин является ОП периферического действия со своеобразным спектром действия на ОР висцеральных органов. Он преимущественно связывается с δ -рецепторами и в меньшей степени — с μ -рецепторами. Даларгин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности [10, 11]. Практически все фармакологические эффекты даларгина реализуются через опиоидные рецепторы, что подтверждается способностью антагониста ОР всех типов налоксона предупреждать или устранять эффекты гексапептида.

В ходе доклинических исследований даларгина были получены данные, указывающие на его высокие противоязвенные возможности. Этот гексапептид был тестирован на модели развития дуоденальных язв у крыс, вызванных цистеамином. Среди множества других протестированных соединений даларгин оказывал максимальное противоязвенное действие, блокируемое налоксоном, что свидетельствовало о взаимодействии пептида с периферическими рецепторами. При иммобилизационном

стрессе у крыс даларгин уменьшал число эрозий и проявления воспаления в слизистой оболочке желудка. Несколько позднее были получены данные о целом ряде позитивных эффектов, которыми обладает гексапептид. Он умеренно ингибирует желудочную и панкреатическую секрецию, улучшает микроциркуляцию в зоне поражения, обладает иммуномодулирующими и антистрессорными свойствами.

Положительные качества пептида легли в основу создания лекарственного препарата. Первоначально даларгин предназначался для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Его эффективность была подтверждена в расширенных клинических испытаниях на базе шести медицинских центров, он продемонстрировал высокий процент рубцевания гастродуоденальных язв в сравнительных испытаниях с блокаторами H₂-рецепторов гистамина и с плацебо [11, 12]. Побочные эффекты при внутримышечном введении пептида практически отсутствовали. В 90-е годы даларгин активно использовался клиницистами, однако отсутствие у препарата антиинфекционных свойств в отношении бактерии *Helicobacter pylori* (как и у других ОП) сдерживало его широкое применение. В последнее десятилетие он находит свое применение в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, резистентных к терапии и с недостаточным эффектом от лечения другими средствами.

Еще одной патологией, при которой даларгин демонстрирует высокую терапевтическую активность, является панкреатит и наиболее его грозная форма — панкреонекроз. В 90-е годы клиницисты стали широко применять препарат в лечении острых и хронических панкреатитов. Клиническое использование даларгина в панкреатологии основывается на большом объеме экспериментальных изысканий. В работах, выполненных на собаках с интактной поджелудочной железой, была показана способность даларгина угнетать базальную секрецию и ингибировать синтез ферментов железы. Одновременно на модели острого геморрагического панкреатита, вызванного введением в вирсунгов проток аутожелчи, было продемонстрировано улучшение в панкреас микроциркуляции, пептид ограничивал очаги некроза, ускорял резорбцию некротического материала, уменьшал протеолитическую, кининогеназную и антитрипсиновую активность [13]. При сравнительном изучении эффективности даларгина, контрикала, 5-фторурацила продемонстрировано, что только гексапептид вызывал положительные изменения в сыворотке крови собак (биохимические показатели) и приостанавливал деструкцию экзокринной паренхимы железы.

В ряде клинических исследований была подтверждена возможность использования пептидного лекарства в терапии различных форм хронического

панкреатита, что позволило определить место даларгина в алгоритме лечения этого заболевания [14]. Наши собственные результаты указывают на возможность использовать даларгин в лечении обострения (отечная форма) хронического алкогольного панкреатита [15]. Еще более широкое применение получил гексапептид в абдоминальной хирургии для лечения острого панкреатита и панкреонекроза. Некоторые авторы считают, что опиоидный пептидный препарат по своей терапевтической активности не уступает аналогу соматостатина — октреотиду, а в ряде работ продемонстрирована эффективность комбинированного применения даларгина и аналогов соматостатина (октреотид и сандостатин) при лечении острого панкреатита [16]. При лечении патологии кишечника при помощи даларгина известны следующие данные: пептид оказывает позитивное репаративное и иммуномодулирующее действие у больных с дистальными формами язвенного колита, а также может применяться при лечении аллергической колопатии.

В последние годы лекарства, взаимодействующие с ОР, стали достаточно широко использоваться в лечении патологии кишечника. Действие опиата на моторику кишечника и его антидиарейное влияние известно с древних времен, и на протяжении веков средство находило применение в медицине. Известно, что опиаты замедляют прохождение кишечного содержимого, усиливая тонус мускулатуры кишечника, при этом эффекты морфина предотвращаются антагонистами ОР. В кишечнике различных животных имеется большое число ОР различных популяций, причем соотношение между μ - и δ -рецепторами существенно варьирует даже у отдельных видов животных. Была показана возможность образования лейцин- и метионин-энкефалинов в кишечнике. Известно, что ОП обладают отчетливым влиянием как на моторику кишечника, так и на процессы транспорта воды и электролитов. Сочетанием этих эффектов у агонистов ОР можно объяснить их антидиарейную активность; последняя складывается из увеличения тонуса гладкой мускулатуры (непульсивной активности) и уменьшения объема внутрикишечной жидкости.

Давно известны синтетические препараты на основе опиатов: лоперамид (имодиум) и дифеноксилат. Лоперамид является агонистом периферических μ -рецепторов, он представляет собой производное фенилпиперидина. Для него характерно слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер, отсутствие центральных побочных эффектов, включая наркотическое действие. Лоперамид в системах *in vitro* хорошо связывается с ОР тканей желудочно-кишечного тракта и мозга; этот эффект устраняется налоксоном [17]. Механизмом действия лоперамида представляется замедление моторики кишечника вследствие ингибирования пресинапти-

ческого освобождения ацетилхолина и угнетения II фазы мигрирующего моторного комплекса. Помимо этого, это опиоидное вещество повышает тонус анального сфинктера, уменьшает секрецию слизи в кишечнике [17]. Основными показаниями к применению лоперамида являются острая диарея (инфекционная, диарея путешественников, ятрогенная), хроническая диарея (при функциональных кишечных расстройствах, болезни Крона, язвенном колите), постоперационная (при илеостоме, после ваготомии). Средняя терапевтическая доза составляет 4–6 мг/сут. Антидиарейная эффективность и безопасность лоперамида неоднократно доказывалась в клинических испытаниях. Отсутствие у препарата выраженных центральных побочных эффектов, хорошая переносимость, достаточная длительность действия обеспечивают лоперамиду предпочтение при лечении диареи по отношению к другим агонистам ОР [18].

Другим известным агонистом ОР является дифеноксилат. Он также обладает отчетливым антидиарейным действием и в этом плане мало уступает лоперамиду, однако обладает достаточно большим количеством побочных реакций. В современных условиях наличие более безопасных антидиарейных средств отодвинуло в схемах терапии дифеноксилат на второй план.

В настоящее время внимание исследователей привлекает полный агонист ОР — препарат тримебутин. Соединение имеет следующую структуру: 2-(диметиламино)-2-фенил-бутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Тримебутин был впервые синтезирован во Франции в 1969 г. Его особенностью является то, что он обладает неспецифическим средством одновременно к трем периферическим рецепторам (μ , κ , δ). Механизм его действия состоит в непосредственном влиянии на гладкомышечные клетки желудка при помощи рецепторов на миоцитах и в ганглиях метасимпатической нервной системы ЖКТ, регуляции нарушений моторной активности без влияния на ЦНС [6]. Отсутствие у тримебутина определенной селективности к какому-либо типу рецепторов определяет его возможность как угнетать, так и усиливать перистальтику кишечника. Препарат предотвращает повышение двигательной активности в ответ на прием пищи, что соответствует антидиарейному эффекту, однако при запорах оказывает стимулирующее действие на перистальтику. Тримебутин стимулирует эвакуаторную функцию желудка, он стимулирует секрецию ряда гормонов ЖКТ с прокинетическим действием, что также является одним из механизмов его действия на моторику пищеварительного канала. Обсуждаются обезболивающие эффекты тримебутина на висцеральные органы. Предполагается, что в основе его обезболивающего эффекта лежит влияние на антиноци-

цептивную систему организма, что может приводить к повышению порога болевой чувствительности, снижению восприимчивости рецепторов слизистой желудка к медиаторам воспаления [6].

Тримебутин используется преимущественно в лечении функциональной диспепсии, синдрома раздраженной кишки, диареи, кишечной непроходимости после операций [19]. В статье Э.П. Яковенко и соавт. [20] сообщается о купировании при помощи тримебутина симптомов функциональных и диспепсических расстройств у больных с функциональными нарушениями деятельности билиарной системы, побочные эффекты у пациентов в ходе исследования не возникали.

В ряду препаратов-агонистов ОР имеется еще ряд интересных и перспективных средств для использования в гастроэнтерологической практике. Агонистом κ -рецепторов является лекарственное средство федотозин. Показано, что ОП, стимулирующие κ -рецепторы, обладают противовоспалительным действием преимущественно за счет высвобождения цитокинов [21]. Этот опиоидный препарат способен оказывать обезболивающее действие во многом благодаря связи с нервными окончаниями волокон, входящих в состав блуждающего нерва и висцеральных нервных центров. Федотозин можно использовать в лечении синдрома раздраженного кишечника.

Продолжается поиск новых субстанций, взаимодействующих с ОР. На основе эндогенного энкефалина разработано антидиарейное средство, получившее название нифалатид. Этот пептид взаимодействует преимущественно с δ -рецепторами. Он демонстрирует клиническую эффективность в экспериментах на животных с хронической диареей. Синтезированы два препарата — алвимопан и метилналтрексон, — которые показали высокую эффективность при атонических запорах после операций на кишечнике [22]. Заметим, что в России эти средства не зарегистрированы. Высокоселективный κ -агонист U50488H подавлял кишечную моторику у крыс, при этом селективный антагонист не оказывал влияния на моторику [23].

Ведутся клинические испытания препарата рацекадотрил (ацеторфан). Он представляет собой ингибитор энкефалиназы — фермента, разрушающего энкефалиназы. При его использовании повышается уровень эндогенных энкефалинов. Это может положительно сказываться на водно-электролитных взаимоотношениях в тонкой кишке. Рацекадотрил способен оказывать только антисекреторное действие, не влияя на моторику кишечника, что определяет отсутствие запоров по окончании терапии [18]. Проведенные клинические испытания подтвердили эффективность и безопасность нового средства [24].

Применение лекарств, взаимодействующих с ОР, насчитывает уже не одно десятилетие, накоплен огромный научный материал, объясняющий эффекты опиоидных соединений и механизм их действия, получены убедительные клинические дан-

ные. Все это стимулирует на поиск новых агонистов ОР, потенциально безопасных и активных в лечении заболеваний пищеварительной системы, что приведет к расширению арсенала гастроэнтерологических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. *Лиганды опиатных рецепторов*. М.; 1983.
2. Goldstein A, Jowney L, Pal BK. Sterospecific and non-specific interactions of the morphine cogener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Nat Acad Sci US*. 1971;68:1742-1745.
3. Simons WF, Koski G, Streaty RA et al. Solubilization of active opiate receptors. *Proc Nat Acad Sci US*. 1980;77:4623-4627.
4. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства — лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2011;2:26-31.
5. Bueno L, Fioramonti G. Action of opiates on gastrointestinal function. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1988;2:123-139.
6. Буторова Л.И., Логинов А.Ф., Токсулина Г.М. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учебное пособие для врачей*. М.; 2015.
7. Konturek SJ, Tasler J, Cieszkowski M et al. Comparison of metionine — enkephalin and morphin in the stimulation of gastric acid secretion in the dog. *Gastroenterology*. 1980;78:294-300.
8. Булгаков С.А., Теплюк С.Г., Шаталов В.Н. и др. *Изучение действия эндорфинов на желудочную секрецию. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки*. М.; 1981.
9. Konturek SJ, Tasler J, Schally A et al. Enkephalin inhibits the release and action of secretin on pancreatic secretion (abs.) *Gastroenterology*. 1979;7:1174-1178.
10. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества. *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. М.; 1986.
11. Булгаков С.А. *Даларгин в гастроэнтерологии*. М.; 2008.
12. Булгаков С.А., Прописнова Е.П., Павлов С.А. Применение двойного слепого контроля для оценки эффективности даларгина в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. М.; 1986.
13. Пермяков Н.К., Титова Г.П., Пенин В.А. и др. *Особенности морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном панкреонекрозе под влиянием лечения даларгином. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии*. Томск; 1985.
14. Мишушкин О.Н., Масловский Л.В. Болезни поджелудочной железы. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов. *Consilium medicum*. 2005;6:444-447.
15. Булгаков С.А. Даларгин в панкреатологии. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2009;5(Прил. 34):67.
16. Коробов Н.В. Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита. *Ведомости науч. центра экспертизы средств мед. применения*. 2007;4:93-98.
17. Heel RC, Brogden RN, Speight TM et al. Loperamide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhea. *Drugs*. 1978;15:33-52.
18. Шептулин А.А. Новые возможности лечения хронической диареи. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2008;3:62-65.
19. Zhong YQ, Zhu J, Guo JN et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007;46(11):899-902.
20. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*. 2014;2:2-7.
21. Walker JS. Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol*. 2003;521:148-160.
22. Kraft MD. Methylalntrexone, a new peripherally acting mu-opioid receptor antagonist being evaluated for the treatment of postoperative ileus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(9):1365-1377.
23. Liu B-H, Mo P, Zhang S-B. Effects of mu and kappa opioid receptor agonists and antagonists on contraction of isolated colon strips of rats with cahartic colon. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1672-1674.
24. Scarpignato CD, Mario F, eds. *Antisecretory drugs for diarrheal disease. Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. Basel; 2006: 74-93.

Особенности стентирования при кардиоэзофагеальном раке

Проф. G. COSTAMAGNA¹, Д.В. ГУСЕВ^{2*}, к.м.н. М.С. БУРДЮКОВ³, к.м.н. Л.А. МАРИНОВА⁴, к.м.н. С.В. КАШИН²

¹Отделение эндоскопии клиники Джемелли Католического университета, Рим, Италия; ²ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва; ⁴БУЗ ГКБ №7 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

The peculiarities of stenting in the patients with cardioesophageal cancer

G. COSTAMAGNA¹, D.V. GUSEV², M.S. BURDYUKOV³, L.A. MARINOVA⁴, S.V. KASHIN²

¹Digestive Endoscopy Unit, Gemelli Catholic University Hospital, Rome, Italy; ²State budgetary healthcare facility «Yaroslavl' Regional Clinical Oncological Hospital»; ³Federal state budgetary institution «N.N. Blokhin Russian Oncological Research Centre»; Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ⁴Budgetary healthcare facility «City Clinical Hospital No 7», Moscow Health Department, Moscow, Russia

Заболеемость злокачественными новообразованиями пищевода и пищеводно-желудочного перехода неуклонно увеличивается. На момент обращения большинство пациентов являются инкурабельными из-за распространенности опухолевого процесса или тяжелой сопутствующей патологии. В случаях нерезектабельности опухоли нарастание степени выраженности дисфагии практически неизбежно. Современные малоинвазивные технологии оптимальны для симптоматического лечения больных с неоперабельным раком пищевода. Стентирование пищевода — наименее травматичное и эффективное вмешательство, значительно улучшающее качество жизни пациентов и дающее хороший лечебный эффект, тем самым в большей степени сохраняющее их психологическое здоровье. Установка стента в зону пищеводно-желудочного перехода имеет некоторые дополнительные особенности и несет в себе более высокий риск развития осложнений по сравнению со стентированием проксимальных отделов пищевода. Подбор стента при локализации опухоли в зоне кардии имеет решающее значение для предотвращения таких осложнений, как миграция и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс.

Ключевые слова: кардиоэзофагеальный рак, дисфагия, стентирование, миграция стента.

There is an increasingly growing trend in morbidity associated with malignant neoplasms of the oesophagus and the gastroesophageal junction. The majority of the patients with this condition apply for medical aid when the disease is already incurable due to the widespread malignant process or severe concomitant pathology. The presence of the non-resectable tumour inevitably leads to aggravation of dysphagia. The modern minimally invasive technologies provide the optimal opportunity for the symptomatic treatment of the patients presenting with inoperable cancer of oesophagus. Oesophageal stenting is a minimally invasive and highly efficacious intervention allowing to significantly improve the patients' quality of life and ensuring good therapeutic effect that greatly promotes their psychic health. The placement of the stent in the gastroesophageal junction requires certain additional precautions and creates a greater risk of complications compared with stenting of the proximal segments of the oesophagus. The correct choice of the stents for the patients having the tumour localized in the gastric cardia is of paramount importance for the prevention of such complications as migration of the stent and pathological gastroesophageal reflux.

Keywords: cardioesophageal cancer, dysphagia, stenting, migration of the stent.

Заболеемость злокачественными новообразованиями пищеводно-желудочного перехода в западных странах резко увеличилась за последние 30 лет. Пятилетняя выживаемость пациентов с опухолью именно пищеводно-желудочного перехода составляет менее 20% [1, 2]. Тяжелым и нередко фатальным осложнением этого заболевания является дисфагия. Поэтому больные, страдающие выраженной степенью дисфагии, должны в неотложном порядке быть подвергнуты паллиативному лечению. Для проведения симптоматической терапии неоперабельным пациентам при опухолевых стенозах пище-

вода и зоны кардии выполняется установка само-раскрывающихся металлических стентов.

По сравнению со стандартным методом стентирования опухолевого стеноза проксимального отдела пищевода, установка стента в зону пищеводно-желудочного перехода имеет некоторые дополнительные особенности и, следовательно, несет в себе более высокий риск развития осложнений [3].

В этой статье представлен клинический случай стентирования зоны пищеводно-желудочного перехода во время эндоскопического курса, проведенного в рамках 15-й Международной конферен-

ции «Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы», прошедшей в Ярославле 6 июля 2015 г.

Клинический случай

Пациентка 56 лет с диагнозом: «Кардиоэзофагеальный рак T3N2M1, IV стадия, IV клиническая группа. Осложнение основного заболевания: дисфагия III—IV степени. Кахексия».

Больная предъявляла жалобы на затруднение глотания мягкой пищи, дискомфорт в груди в течение

последних 3 мес, на похудание на 20 кг за последние 3—4 мес.

По результатам ЭГДС: кардиоэзофагеальный рак (тип III по Зиверту) со стенозом и признаками кровотечения. Протяженность опухолевого стеноза 7 см.

Результаты гистологического исследования: инвазивная (не менее 1 мм) тубулярная темно-клеточная высокодифференцированная аденокарцинома пищевода-желудочного перехода.

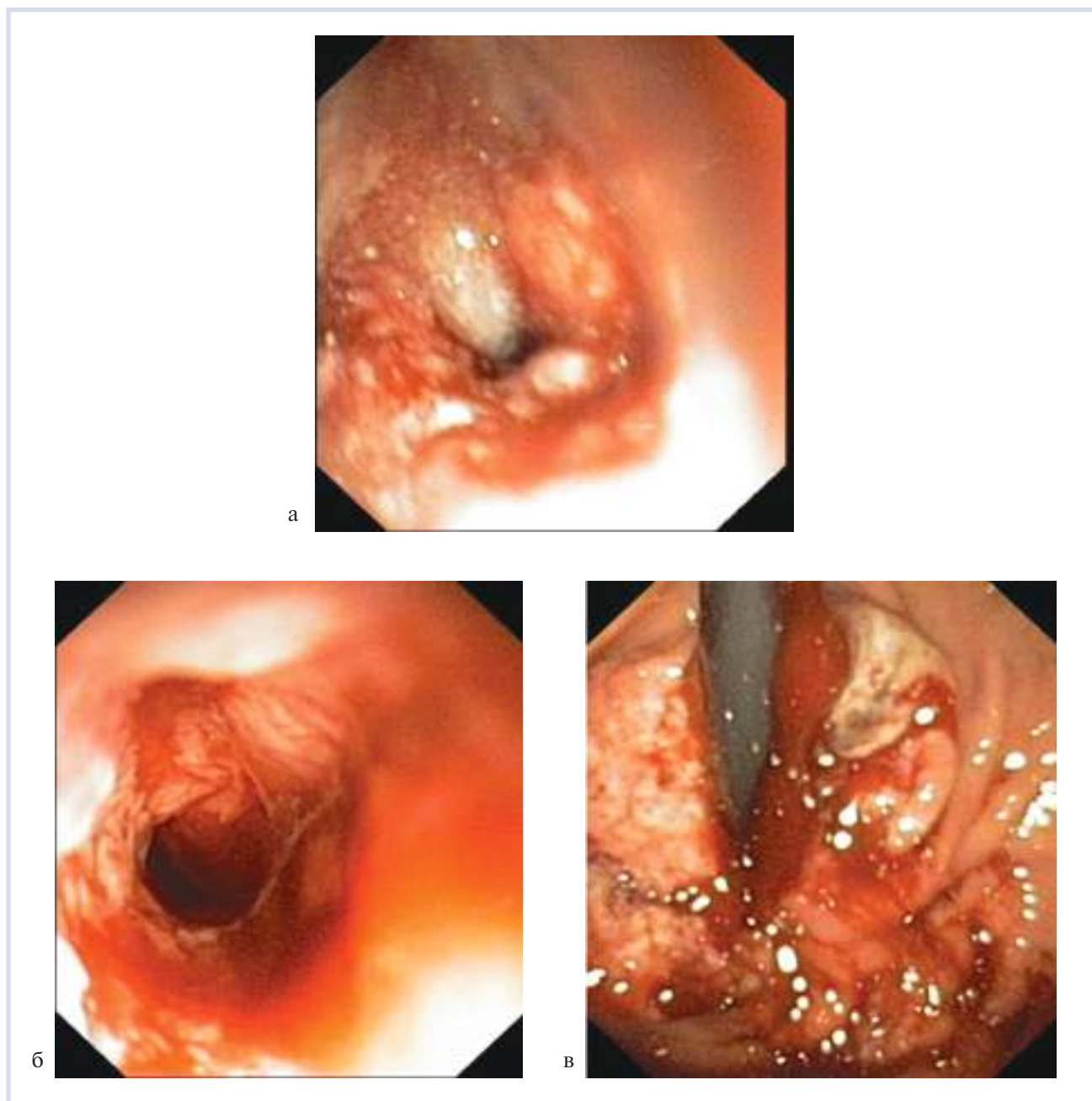


Рис. 1. Эндоскопическая картина опухолевой стриктуры пищевода.

а — в нижней трети пищевода определяется циркулярный стенозирующий опухолевый рост; проксимальный край опухолевого роста находится на расстоянии 38 см от резцов; б — просвет в области опухолевого роста составляет примерно 6—7 мм; в — дистальный край опухоли в кардиальном отделе находится на границе с верхней третью тела желудка.

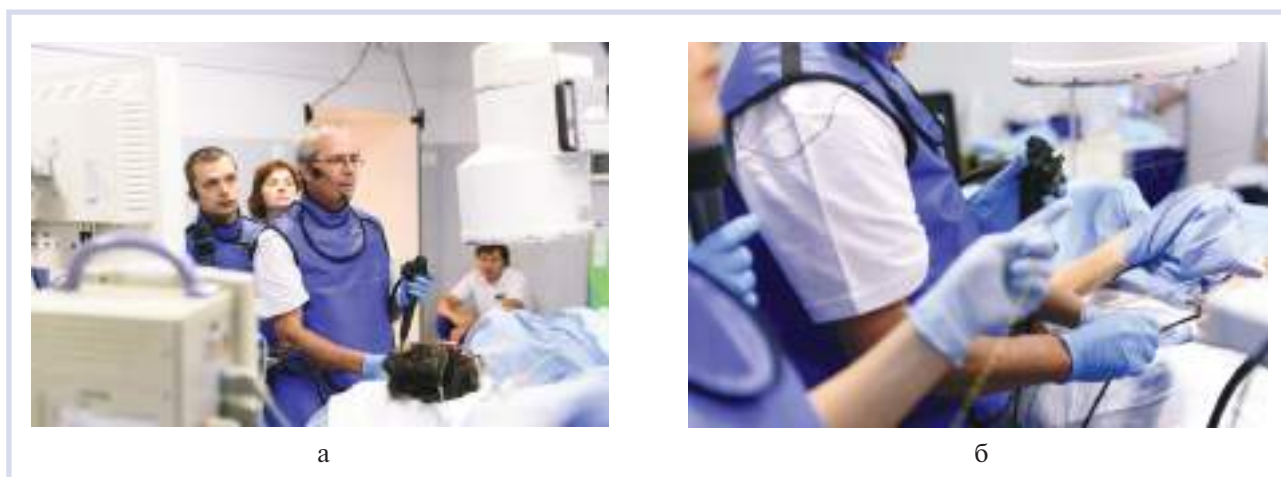


Рис. 2. Выполнение эндоскопического стентирования пищевода.

а — эксперты в операционной: Гвидо Костаманья (Рим, Италия), М.С. Бурдюков (Москва, Россия), медсестра Т.Ю. Колесова; б — заведение доставляющего устройства с нитиноловым частично покрытым стентом с проксимальным раскрытием Boston Scientific Ultraflex (США) 120 мм под контролем ультратонкого видеогастроскопа Olympus GIF N180 (Япония).

План лечения: эндоскопическое стентирование злокачественной стриктуры пищевода.

Ход операции: ультратонкий видеогастроскоп Olympus GIF N180 (Япония) заведен в пищевод. В нижней трети пищевода определяется циркулярный стенозирующий опухолевый рост. Проксимальный край опухолевого роста находится на расстоянии 38 см от резцов, дистальный в субкардиальном отделе — на 44 см. Просвет в области опухолевого роста составляет примерно 6—7 мм, проходим с трудом. Протяженность опухолевого стеноза достигает 7—8 см. В желудке натощак обнаружена старая кровь, умеренное количество пенистого прозрачно-го секрета.

План вмешательства: установка стента (Boston Scientific Ultraflex производства США, длиной 120 мм, диаметром 22 мм) в стенотическую стриктуру.

Через канал эндоскопа струна-проводник установлена в просвет желудка, аппарат удален. По проводнику доставляющее устройство с нитиноловым частично покрытым стентом с проксимальным раскрытием Boston Scientific Ultraflex (США) 120 мм установлено на уровне стриктуры. Под эндоскопическим и рентгенологическим контролем позиционирована проксимальная граница стента выше опухоли на 2 см. По рентгенографической картине — дистальный край в просвете тела желудка. Доставочное устройство удалено. На уровне стриктуры определяется сохранение талии стента, диаметр минимального раскрытия достигает 8 мм. Проксимальная граница стента находится на расстоянии 35 см от резцов, дистальная — в просвете верхней трети тела желудка.

Пациентка выписана на 3-и сутки после операции в удовлетворительном состоянии, явления дисфагии отсутствуют.

Обсуждение

Комплексное использование возможностей современных методов лечения открывает перспективы для проведения полноценной симптоматической терапии инкурабельных больных с распространенным стенозирующим раком пищевода и кардии. Для лечения применяют различные варианты паллиативной помощи, при которых преследуют две основные задачи: уменьшение дисфагии и повышение качества жизни. Установка самораскрывающихся металлических стентов в настоящее время является альтернативой травматичному хирургическому паллиативному вмешательству и, несомненно, альтернативой гастростоме.

Стентирование зоны кардии имеет некоторые дополнительные особенности по сравнению со стентированием опухолевого стеноза проксимальных отделов пищевода и имеет более высокий риск осложнений. Отличительной особенностью стентирования зоны пищеводно-желудочного перехода является более высокий риск таких осложнений, как миграция стента и появление симптомов гастроэзофагеального рефлюкса.

Миграция стента происходит чаще из-за того, что его дистальный конец свободно выступающий в просвет желудка, не фиксирован к стенке. Согласно данным литературы, использование стентов большего диаметра (25—28 мм) может снизить риск миграции до 8—15% [4, 5]. Тем не менее стенты большего диаметра могут увеличить риск осложнений, включающих кровотечение, перфорацию и образование свищей [5—7].

С целью снижения риска миграции на сегодняшний день разработаны и используются стенты со специальными антимиграционными механизма-

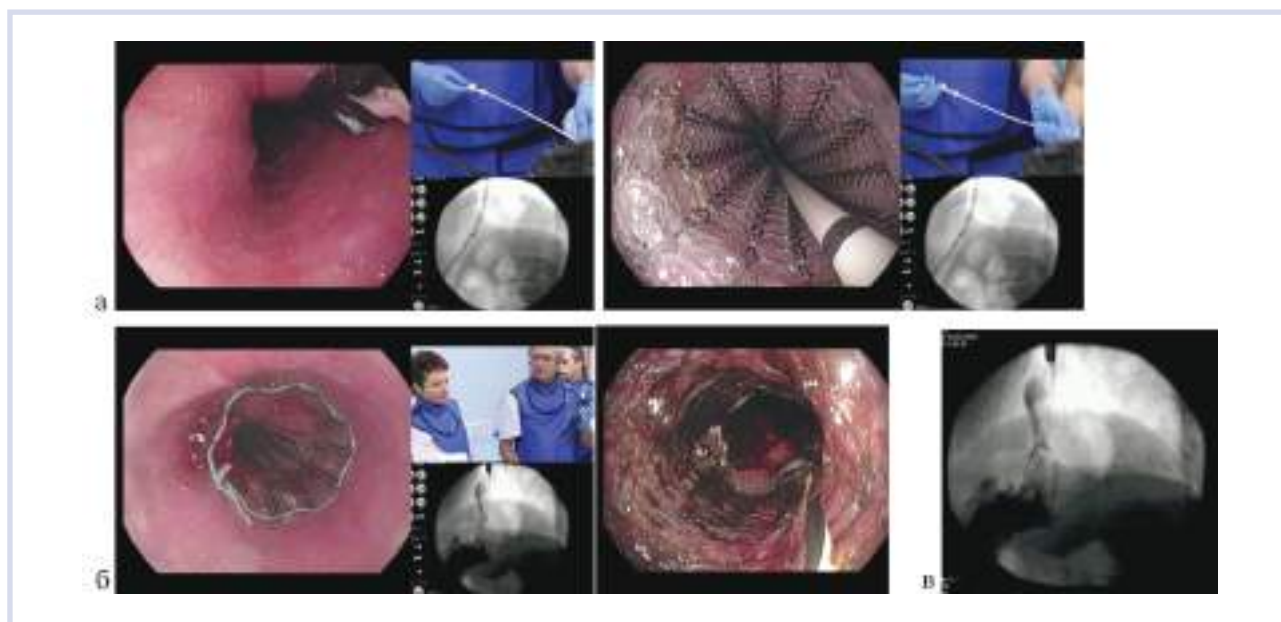


Рис. 3. Этапы эндоскопического стентирования злокачественной стриктуры пищевода.

а — доставляющее устройство с нитиноловым частично покрытым стентом Boston Scientific Ultraflex (США) с проксимальным раскрытием установлено на уровне опухолевой стриктуры; б — проксимальный край стента выше стриктуры на 2 см, дистальный край — в просвете желудка, доставочное устройство удалено, раскрытие полное, корректное положение стента; в — рентгеноскопия: определяется сохранение талии стента в зоне опухолевого стеноза, контраст поступает в просвет желудка.

ми. Нити-S стент («Taewong Medical», Сеул, Южная Корея) имеет двойную плетеную стенку, внутренний слой из полиуретана для предотвращения врастания опухоли, внешний — непокрытая сетчатая нитиноловая манжета, которая врастает в стенку пищевода и уменьшает риск миграции.

Технология Shim состоит из модифицированного покрытого металлического стента с шелковой нитью, присоединенной к краю проксимального конца стента («Nanarostent»; «MI TechCo», Pyeongtaek, Южная Корея). После раскрытия стента нить крепится к носовой пазухе или мочке уха пациента. Стент имеет непокрытую проксимальную часть, которая дополнительно врезается в здоровую слизистую оболочку. При контрольной ЭГДС через 2 нед оценивается состояние проксимального края стента. Если при инсуффляции и аспирации воздуха из просвета пищевода конец стента фиксирован и не отделяется от стенки пищевода, то наружная внешняя фиксация снимается.

Фиксация проксимального края стента к слизистой оболочке пищевода при помощи клипс может быть эффективна в некоторых случаях, позволяя избежать миграции стента. Н. Kato и соавт. [8] сообщили результаты исследования с участием 44 пациентов, что после фиксации верхнего конца стента к слизистой оболочке пищевода клипсами снизилось число случаев миграции полностью покрытых стентов с 34 до 13% [9].

Установка в зону пищеводно-желудочного перехода частично покрытых стентов также позволяет существенно сократить риск миграции по сравнению с полностью покрытыми стентами.

В литературе описано пилотное исследование успешной фиксации стента с помощью эндоскопического сшивающего аппарата Overstitch («Apollo Inc.», Техас, США). Это устройство позволяет пришить стент к пищеводу непрерывным швом различной длины или отдельными стежками [10].

Гастроэзофагеальный рефлюкс отмечается у большинства пациентов после стентирования зоны пищеводно-желудочного перехода. Из-за отсутствия естественного сфинктера эта проблема кажется неизбежной. Для стентирования зоны кардии специально разработаны стенты с антирефлюксным механизмом. На сегодняшний день накоплен большой опыт использования подобных стентов. В литературе описаны противоречивые данные по использованию стентов с антирефлюксным клапаном.

К. Dua и соавт. [11] описали отсутствие симптомов рефлюкса у пациентов с опухолью пищеводно-желудочного перехода после стентирования Z-стентом с антирефлюксным клапаном («Wilson COOK», США). Эти результаты были подтверждены в исследовании Н-U Laasch и соавт. [12], в котором у 3 (12%) пациентов из 25 с установленным в зону кардии антирефлюксным Z-стентом был выраженный рефлюкс по сравнению с 24 (96%) пациен-

тами из 25 исследованных после стентирования открытым стентом Фламинго (Wallstent, «Boston Scientific»; $p < 0,001$). В другом исследовании 30 пациентов с опухолью в зоне пищеводно-желудочного перехода были рандомизированы на две группы: больным 1-й группы был установлен стент с антирефлюксным клапаном (FerX-Ella, «ELLA-CS, s.r.o.», HradecKralove, CzechRepublic; $n=15$); во 2-й — стандартный самораскрывающийся стент (SEMS) той же конструкции, но без клапана ($n=15$) [13]. Гастроэзофагеальный рефлюкс через 2 нед после операции оценивали по стандартной анкете-опроснику и по 24-часовому мониторингу pH в пищеводе. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса отмечали 25% пациентов с антирефлюксным стентом по сравнению с 14% пациентов с открытым стентом. Суточный мониторинг pH показал увеличение экспозиции кислоты в пищеводе у пациентов с антирефлюксным стентом.

Согласно данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, регулярное использование SEMS с антирефлюксным клапаном для снижения желудочно-пищеводного рефлюкса после стентирования злокачественного стеноза в зоне пищеводно-желудочного перехода не может быть рекомендовано [14].

В нашем случае выбор частично покрытого стента без антирефлюксного клапана обоснован большим опытом стентирования этой зоны. В эндоскопическом отделении ГБУЗ ЯО «Областная кли-

ническая онкологическая больница» на сегодняшний день имеется опыт эндоскопического стентирования пищевода ($n=172$) и конкретно зоны пищеводно-желудочного перехода ($n=87$). Явления дисфагии купированы во всех случаях, неполная миграция частично покрытого стента наблюдалась в одном случае, что потребовало повторного стентирования по типу «стент в стент». Явления гастроэзофагеального рефлюкса адекватно купируются приемом ингибиторов протонной помпы (20 мг 2 раза в день), не доставляя дискомфорта пациенту.

Заключение

Паллиативное лечение рака пищеводно-желудочного перехода направлено на устранение дисфагии. Эта цель достигается путем установки стента, который обеспечивает хорошее качество жизни в короткий период времени. Миграция является наиболее частым осложнением после постановки стента в зону кардии, особенно при установке полностью покрытых стентов. Благодаря адекватному подбору длины и диаметра стента, внешней и внутренней его фиксации, это осложнение может быть предотвращено.

Установка стентов с антирефлюксным клапаном в зону пищеводно-желудочного перехода для предупреждения появления нежелательных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса дискуссионна и, по мнению многих экспертов, нецелесообразна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siersema PD. New developments in palliative therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(5):959-978. doi:10.1016/j.bpg.2006.07.005.
2. Donohoe CL, MacGillycuddy E, Reynolds JV. The impact of young age on outcomes in esophageal and junctional cancer. *Diseases of the Esophagus*. 2011;24(8):560-568. doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01183.x.
3. Pavlidis TE, Pavlidis ET. Role of stenting in the palliation of gastroesophageal junction cancer: A brief review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;6(3):38-41. doi:10.4240/wjgs.v6.i3.38.
4. Kozarek RA, Raltz S, Marcon N, Kortan P, Haber G, Lightdale C, Stevens P, Lehman G, Rex D, Benjamin S et al. Use of the 25 mm flanged esophageal Z stent for malignant dysphagia: a prospective multicenter trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1997;46(2):156-160. doi:10.1016/S0016-5107(97)70065-8.
5. Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;65(4):592-601. doi:10.1016/j.gie.2006.12.011.
6. Siersema PD, Homs MY, Kuipers EJ. Large-diameter metal stents are associated with stent-related esophageal complications. *Endoscopy*. 2005;37(6):600. doi:10.1055/s-2005-870140.
7. Hasan S, Beckly D, Rahamim J. Oesophagorespiratory fistulas as a complication of self-expanding metal oesophageal stents. *Endoscopy*. 2004;36(8):731-734. doi:10.1055/s-2004-825668.
8. Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, Manda R, Faried A, Takita J, Nakajima M, Sohda M, Fukai Y, Masuda N. Endoscopic clips prevent self-expandable metallic stent migration. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:1388-1390.
9. Vanbiervliet G, Filippi J, Karimjee BS, Venissac N, Iannelli A, Rahili A, Benizri E, Pop D, Staccini P, Tran A, Schneider S, Mouroux J, Gugenheim J, Benchimol D, Hébuterne X. The role of clips in preventing migration of fully covered metallic esophageal stents: a pilot comparative study. *Surgical Endoscopy*. 2012;26(1):53-59. doi:10.1007/s00464-011-1827-6.
10. Kantsevov SV, Bitner M. Esophageal stent fixation with endoscopic suturing device (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;76(6):1251-1255. doi:10.1016/j.gie.2012.08.003.
11. Dua KS, Kozarek R, Kim J, Evans J, Medda BK, Lang I, Hogan WJ, Shaker R. Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;53(6):603-613. doi:10.1067/mge.2001.114054.
12. Laasch H-U, Marriott A, Wilbraham L, Tunnah Sh, England RE, Martin DF. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux. *Radiology*. 2002;225(2):359-365. doi:10.1148/radiol.2252011763.
13. Homs MYV, Wahab PJ, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Grool TA, Haringsma J, Siersema PD. Esophageal stents with antireflux valve for tumors of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;60(5):695-702. doi:10.1016/S0016-5107(04)02047-4.
14. Sharma P, Kozarek R; the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Role of Esophageal Stents in Benign and Malignant Diseases. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(2):258-273. doi:10.1038/ajg.2009.684.

doi: 10.17116/dokgastro201541-23-8

Серологический скрининг пациентов с высоким риском развития рака желудка: роль пепсиногена I, гастрин-17 и антител к инфекции *Helicobacter pylori*

Д.м.н., проф. И.В. МАЕВ¹, к.м.н. Е.В. МЕЛЬНИКОВА^{2*}, к.м.н. Т.В. КРЮКОВА², к.м.н., доц. С.В. КАШИН³¹Московский государственный медико-стоматологический университет; ²Медицинский центр диагностики и профилактики, Ярославль; ³Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Россия

Serological screening of the patients at high risk of development of gastric cancer: the role of pepsinogen-1, gastrin-17, and antibodies against *H. pylori* infection

I.V. MAEV¹, E.V. MEL'NIKOVA², T.V. KRYUKOVA², S.V. KASHIN³¹Moscow State Medical Stomatological University; ²Medical Diagnostic and Prophylactic Centre, Yaroslavl'; ³Yaroslavl' Regional Clinical Oncological Hospital, Russia

Обследован 441 пациент в возрасте от 17 до 79 лет с симптомами диспепсии. Цель исследования — изучение возможностей серологического метода с определением гастрин-17 (G-17), пепсиногена I (PG I), анти-*Helicobacter pylori* IgG в качестве скрининга атрофического гастрита и рака желудка (РЖ). Определены концентрации G-17, PG I и анти-*H. pylori* IgG в сыворотке крови методом ИФА. Всем пациентам проводили хромоэндоскопическое исследование с методикой увеличения изображения в 115 раз и NBI-эндоскопию. Гастробиоптаты оценивали в соответствии с визуальной аналоговой шкалой системы OLGA-2008. Снижение секреции PG I было наиболее выраженным у больных с ранним РЖ (РРЖ) по сравнению с больными с неатрофическим и атрофическим гастритами. Напротив, продукция G-17 у пациентов с РРЖ была достоверно выше, чем у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритами. По серологическим показателям (PG I, G-17) больные с ранним РЖ не имели достоверных различий с пациентами с мультифокальным атрофическим гастритом. Результаты проведенного исследования позволяют использовать G-17 и PG I в качестве маркеров атрофии слизистой оболочки желудка и для оценки риска развития РЖ в крупнопопуляционных исследованиях.

Ключевые слова: атрофический гастрит, рак желудка, пепсиноген I, гастрин-17, анти-*H. pylori* IgG.

The objective of the present study was to estimate the possibility of using the serological method for the determination of pepsinogen-1 (PG-1), gastrin-17 (G-17), and anti-*Helicobacter pylori* IgG as a screening technique for the detection of atrophic gastritis and gastric cancer (GC). The study included 441 patients at the age from 17 to 79 years presenting with the symptoms of dyspepsia. The concentrations of PG-1, G-17, and *H. pylori* IgG in the sera were determined by IEA. All the patients were examined by means of chromoendoscopy with a 115-fold image amplification and MBI-endoscopy. Gastric biopsy specimens were evaluated with the use of the OLGA-2008 visual-analog scale. Lowering of PG-1 secretion in comparison with that in the patients suffering from non-atrophic and atrophic gastritis was especially well apparent in the patients with early gastric cancer (EGC). In contrast, the production of G-17 in the patients with EGC was higher than in the patients presenting with non-atrophic and atrophic gastritis. The patients with early gastric cancer were not significantly different from those with multi-focal atrophic gastritis in terms of serological characteristics (P-1 and G-17 levels). The results of the study demonstrate the possibility of using P-1 and G-17 levels as the markers of atrophic changes in gastric mucosa and for the estimation of the risk of development of gastric cancer in the large-scale population-based studies.

Keywords: atrophic gastritis, gastric cancer, pepsinogen-1, gastrin-17, anti-*H. pylori* IgG.

В настоящее время во всем мире заболеваемость раком желудка (РЖ) снижается. Однако в ряде регионов Восточной Европы, в Китае и Японии рак этой локализации остается одним из лидеров среди злокачественных новообразований.

В России РЖ устойчиво занимает 3-е место по показателям заболеваемости и 2-е место среди причин онкологической смертности. Следует отметить,

что 5-летняя выживаемость больных, прооперированных по поводу РЖ, составляет 80–90%, тогда как у прооперированных по поводу других форм рака — не более 10% [1].

В Российской Федерации РЖ, несмотря на современные возможности эндоскопии, выявляется на III–IV стадиях заболевания более чем в 70% случаев, что предопределяет неудовлетворительные ре-

зультаты лечения и плохой прогноз, и лишь около 5—10% случаев диагностируется врачами-эндоскопистами на ранней стадии.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) играет ключевую роль в патогенезе РЖ кишечного типа, именно она запускает цепь реакций, приводящих к развитию атрофического гастрита (АГ), последовательное прогрессирование которого через этапы кишечной метаплазии и дисплазии приводит к развитию РЖ у некоторых пациентов [2—5].

Возможность предотвратить развитие РЖ обусловлена потенциальной обратимостью предраковых изменений слизистой оболочки желудка, прежде всего атрофии, что в свою очередь зависит от ее ранней диагностики [6]. Ранняя диагностика АГ является профилактической мерой и должна проводиться как при наличии, так и при отсутствии симптомов диспепсии. Гастроскопия с гистологическим исследованием биоптатов является «золотым стандартом» диагностики АГ и раннего РЖ, однако она не отвечает требованиям, предъявляемым к скрининговому тесту: высокая эффективность наряду с высокой безопасностью и удобством для пациента.

В последние годы в странах Европы и Японии используют серологические тесты для неинвазивной оценки функционального и морфологического состояния слизистой оболочки желудка. Такая серологическая диагностика включает в себя определение в сыворотке крови IgG к инфекции *H. pylori*, пепсиногена I (PG I) и гастрин-17 (G-17). Анти-*H. pylori* IgG являются наилучшим маркером гастрита, а также обладают высокой чувствительностью и низкой специфичностью в диагностике АГ. PG I и G-17 указывают на наличие АГ с высокой специфичностью и низкой чувствительностью [7]. Комбинация этих трех тестов обладает высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (95%) в диагностике АГ [8].

Использование показателей PG I и G-17 в качестве неинвазивных маркеров АГ и РЖ доказало свою клиническую эффективность в программах скрининга в Японии и Китае, а в России подобные исследования носят локальный характер и немногочисленны.

Цель работы — изучение возможностей серологического метода с использованием G-17, PG I, IgG к инфекции *H. pylori* в качестве скрининга АГ и раннего РЖ.

Материал и методы

На базах Медицинского центра диагностики и профилактики и Ярославской областной клинической онкологической больницы в 2006—2014 гг. был обследован 441 пациент в возрасте 17—79 лет с симптомами желудочной диспепсии.

Лабораторный этап исследования включал определение в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) концентраций G-17, PG I и IgG к инфекции *H. pylori* с использованием наборов GastroPanel компании «Биохит» (Финляндия).

Инструментальный этап обследования пациентов проводили с использованием эндоскопов EVIS-Q140 и Exera 160Z фирмы «Olympus» (Япония). Последний эндоскоп позволяет увеличить изображение в 115 раз и использовать метод NBI-эндоскопии (осмотр слизистой оболочки в монохроматическом свете).

Биопсию выполняли по стандартной методике (по два биоптата из тела и три биоптата из антрального отдела желудка). Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали по общепринятой методике в парафин, получали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Характер изменений слизистой оболочки желудка оценивали в соответствии с визуальной аналоговой шкалой системы OLGA-2008 [9].

Статистический анализ проведен с помощью программы MedCalc V9 с расчетом параметрических характеристик и тестов.

Результаты и обсуждение

В зависимости от результатов гистологического исследования все пациенты были разделены на группы: 248 пациентов с неатрофическим гастритом (НГ), 152 — с АГ и 41 — с ранним РЖ (РРЖ).

При сравнении уровней PG I в группах больных с НГ, АГ и РРЖ мы получили следующие данные: снижение продукции PG I было наиболее выраженным у больных с РРЖ в сравнении с больными с НГ ($59,17 \pm 8,23$ и $116,03 \pm 8,0$ мкг/л соответственно, $p < 0,05$) и АГ ($82,70 \pm 6,60$ мкг/л), хотя различия с последней группой больных не были статистически достоверны ($p > 0,05$). Сравнение значений PG I в трех исследуемых группах больных приведено на **рис. 1**.

Анализ вариаций показал наличие достоверных различий по уровню G-17 у пациентов с АГ и РРЖ: $10,78 \pm 1,66$ и $25,13 \pm 3,06$ пмоль/л соответственно ($p < 0,05$) и отсутствие различий данного маркера у больных с АГ и НГ ($10,78 \pm 1,66$ и $14,97 \pm 2,04$ пмоль/л соответственно, $p > 0,05$). В то же время продукция G-17 у пациентов с РРЖ была достоверно выше, чем у пациентов с НГ ($p < 0,05$). Сравнение значений G-17 в исследуемых группах больных представлено на **рис. 2**.

Ввиду того, что у всех пациентов с РРЖ был диагностирован мультифокальный характер атрофии слизистой оболочки желудка, в дальнейшем мы сравнили значения PG I и G-17 в следующих группах: мультифокального атрофического гастрита (МАГ), антрального атрофического гастрита (ААГ) и РРЖ между собой.

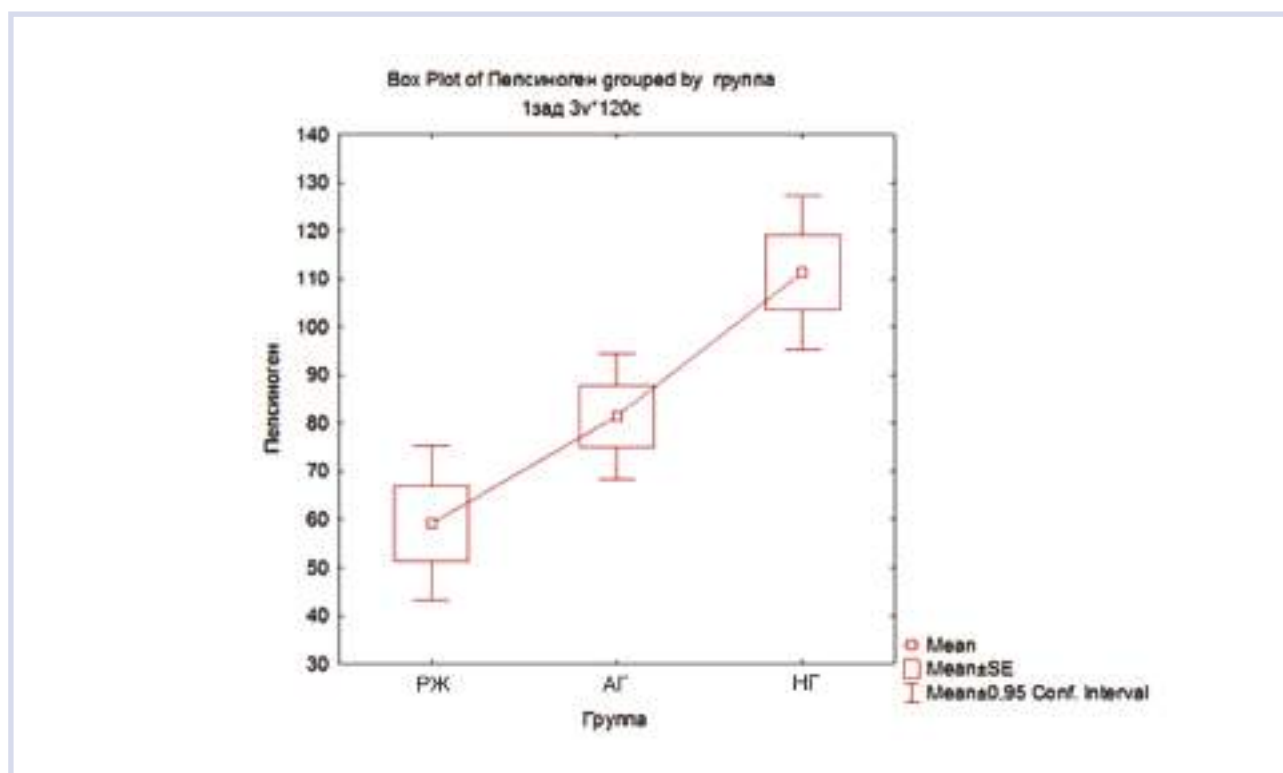


Рис. 1. Сравнение уровней PG I у больных ранним раком желудка, атрофическим гастритом и неатрофическим гастритом.

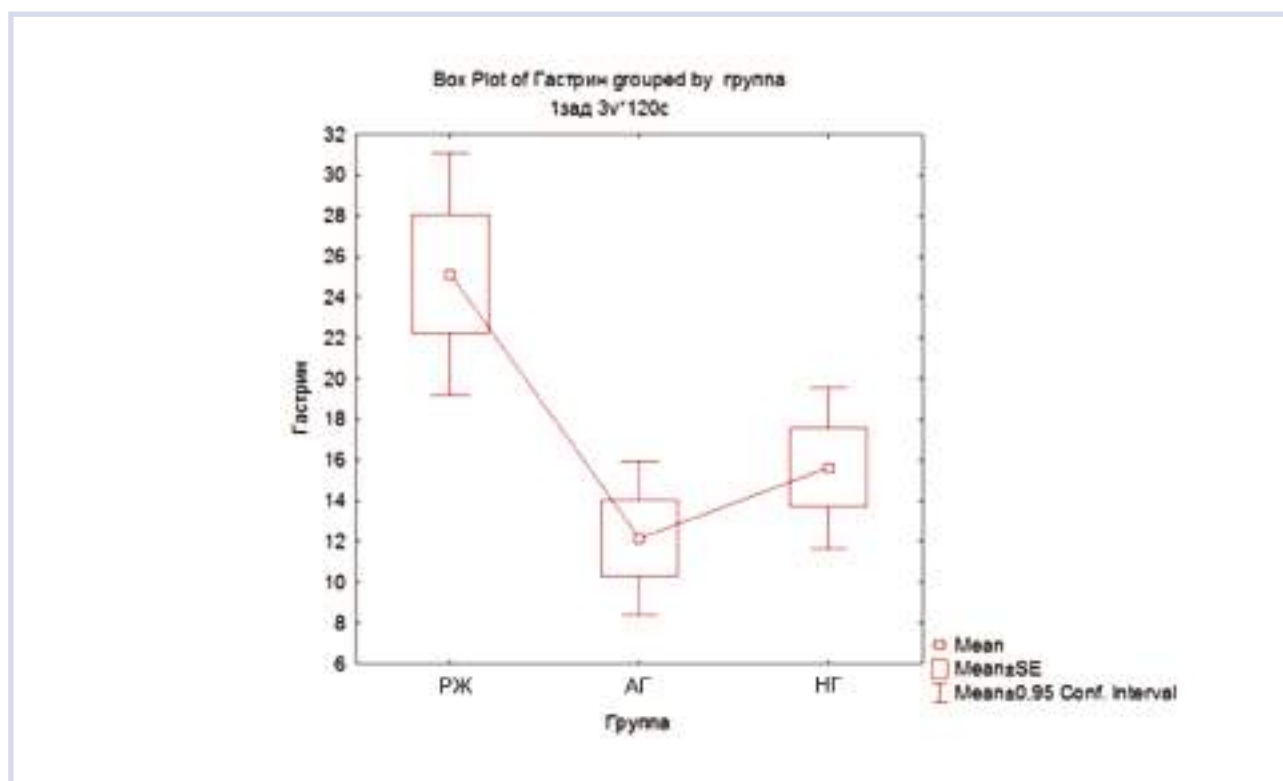


Рис. 2. Сравнение уровней G-17 у больных ранним раком желудка, атрофическим гастритом и неатрофическим гастритом.

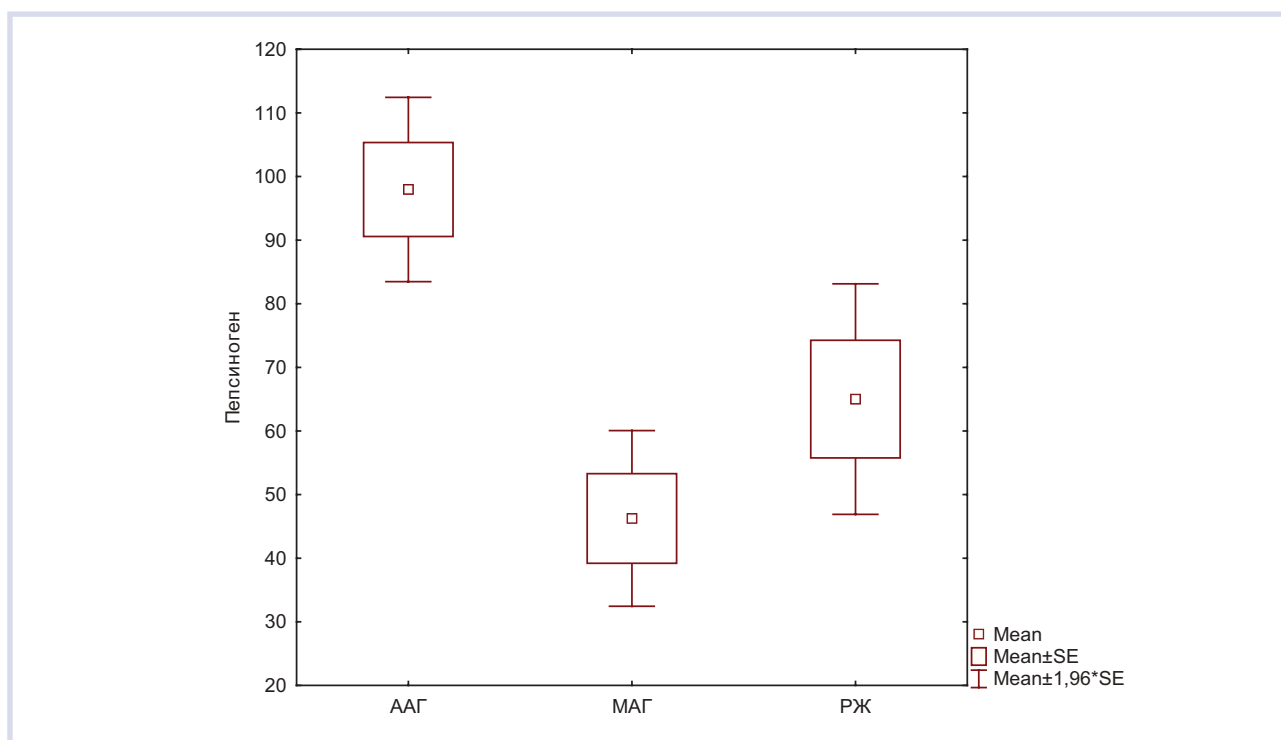


Рис. 3. Сравнение уровней PG I у больных с антральным атрофическим гастритом, мультифокальным атрофическим гастритом и ранним раком желудка.

При сравнении значений PG I мы получили следующие закономерности: пациенты с РРЖ имели более низкие значения в сравнении с больными с изолированным АГ антрального отдела ($59,17 \pm 8,23$ и $96,46 \pm 7,39$ мкг/л, $p < 0,05$) и отсутствие достоверных различий с больными с МАГ ($47,63 \pm 7,05$ мкг/л, $p > 0,05$). При этом пациенты с ААГ имели достоверные различия по уровню данного маркера с каждой из сравниваемых групп: пациентов с МАГ и РРЖ. Сравнение показателей PG I в трех исследуемых группах больных отображено на рис. 3.

Уровень G-17 у пациентов с РРЖ был значительно выше по сравнению с группой больных с ААГ ($25,13 \pm 3,06$ и $7,74 \pm 1,65$ пмоль/л соответственно, $p = 0,001$), но статистически не различался с больными, у которых был диагностирован МАГ ($19,93 \pm 4,70$ пмоль/л, $p > 0,05$), что еще раз доказывает функциональное сходство групп больных РРЖ и МАГ. На рис. 4 представлен сравнительный анализ значений G-17 в исследуемых группах пациентов.

Для иллюстрации полученных результатов приводим клинический пример.

Больной М., 65 лет, обратился к врачу-гастроэнтерологу с жалобами на чувство тяжести в эпигастральной области после еды, возникающее в среднем 2 раза в неделю, на протяжении более 6 мес. Проведено общее клиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, УЗИ брюшной полости, результаты которо-

го не выявили существенных отклонений от нормы. Анализ крови на G-17 составил 18,77 пмоль/л, PG I — 49,35 мкг/л. Далее пациенту была выполнена эзофагогастроскопия, в ходе которой был обнаружен участок РРЖ (рис. 5). На фоне тяжелой атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, в участках кишечной метаплазии был обнаружен фокус РРЖ. Метод NBI с увеличением в 115 раз и хромоскопия метиленовым синим позволили диагностировать патологический участок с нарушенной микроархитектоникой слизистой оболочки желудка и извитыми сосудами, что характерно для высокодифференцированной аденокарциномы.

Данный участок был успешно удален методом эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим исследованием препаратов (рис. 6).

С середины 1990-х годов зарубежными исследователями были предприняты попытки скрининга пациентов с повышенным риском РЖ. Речь идет об изолированном определении PG I в сыворотке крови. В Японии, где распространенность этого заболевания высока, проблема его ранней диагностики была решена с помощью общего или селективного скрининга населения с помощью эндоскопии или путем определения сывороточного PG I. При обследовании 5570 человек низкие уровни PG I в сыворотке крови были обнаружены у 23,6%. Лицам с по-

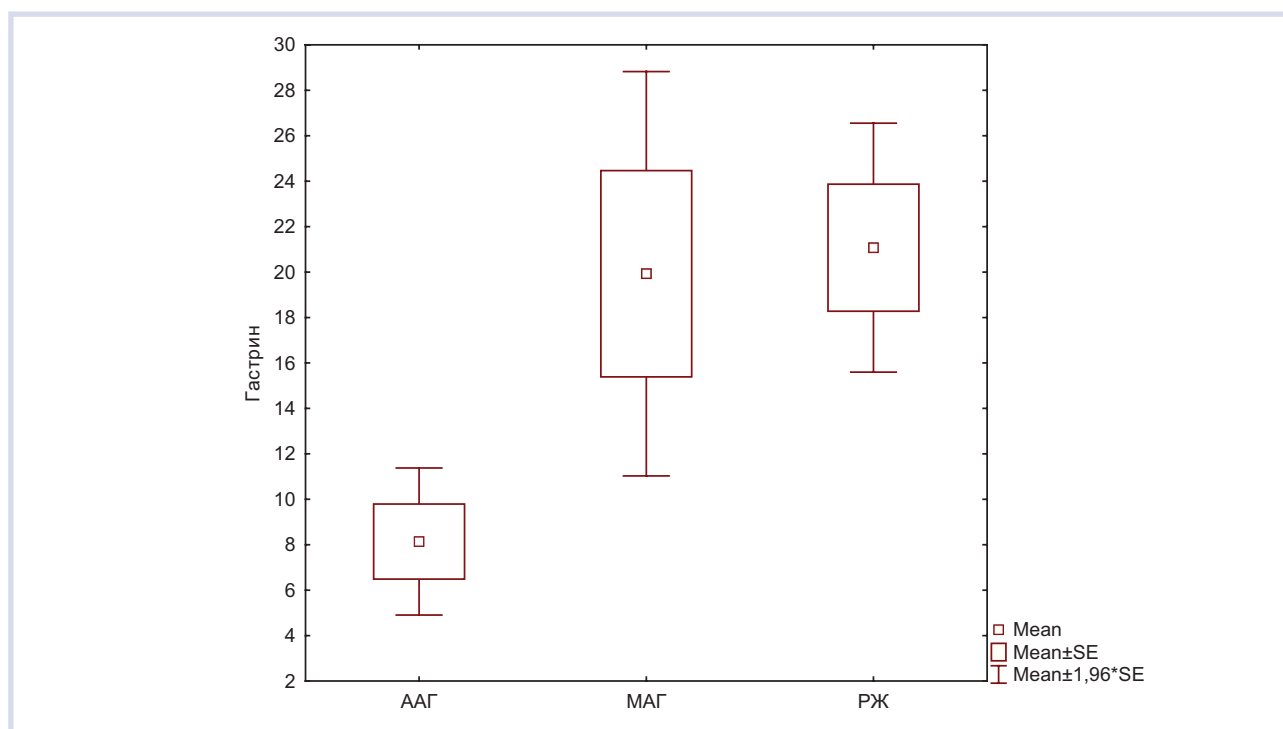


Рис. 4. Сравнение уровней G-17 у больных с антральным атрофическим гастритом, мультифокальным атрофическим гастритом и ранним раком желудка.

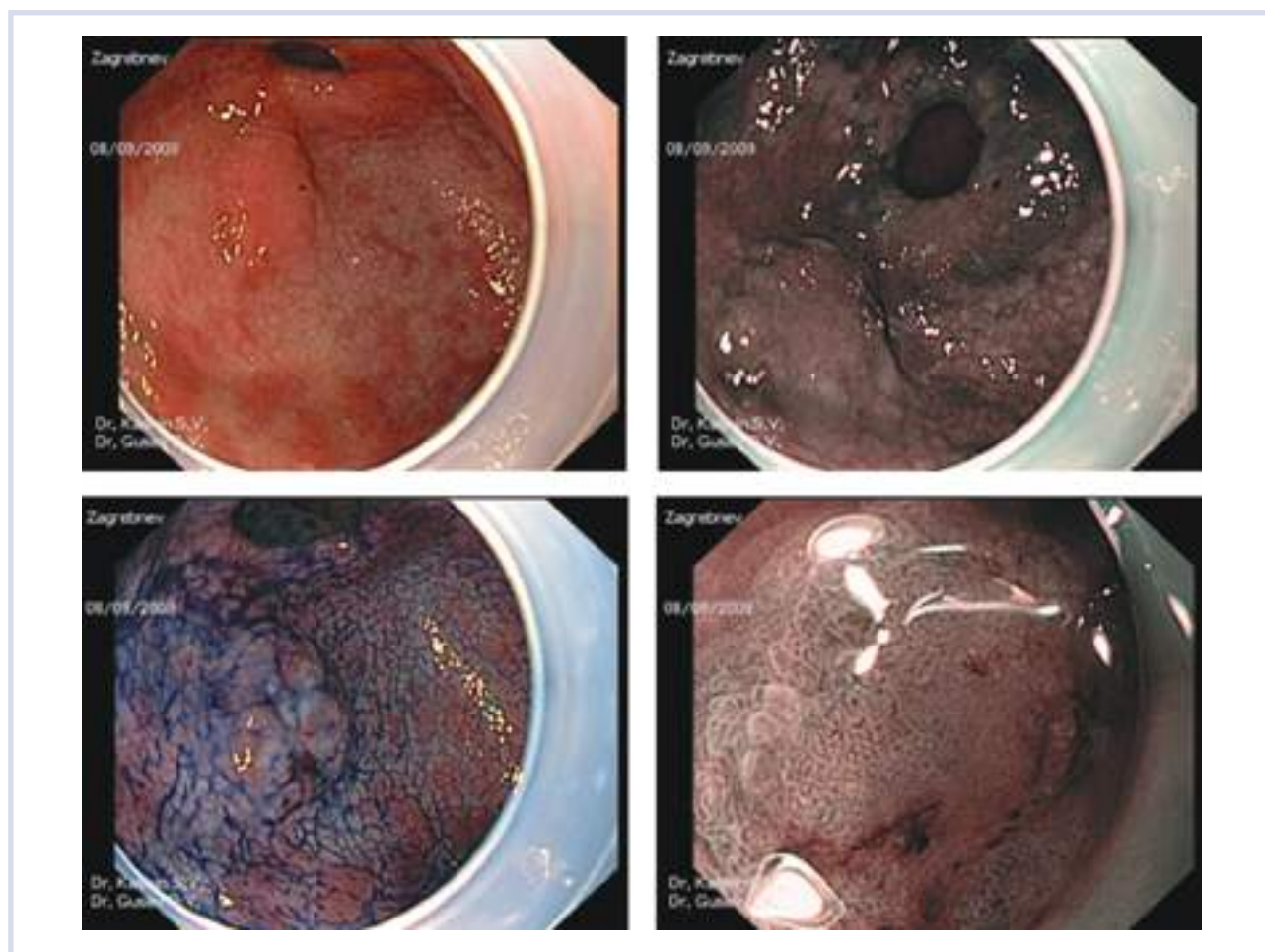


Рис. 5. Эндоскопическая картина раннего рака антрального отдела желудка у пациента М., 65 лет (Olympus 160Z, Япония).

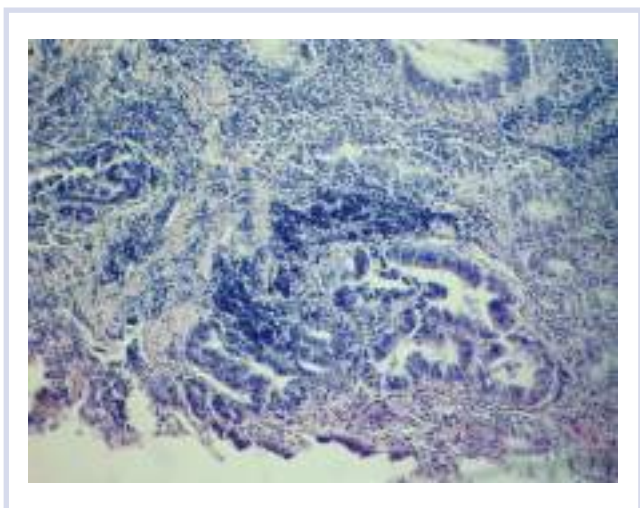


Рис. 6. Аденокарцинома желудка у больного М., 65 лет.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$.

ложительным результатом серологического скрининга выполнялось эндоскопическое исследование, в ходе которого РЖ на ранней стадии диагностировали у 10 человек [10]. В Китае в 2007 г. завершилось исследование, в котором оценивалась возможность использования концентраций PG I, G-17 и антител к инфекции *H. pylori* в сыворотке крови для скрининга пациентов с АГ и РЖ.

Результаты исследования показали:

- PG I ниже у пациентов с АГ и РЖ в сравнении с больными с язвенной болезнью и НГ;
- при атрофии слизистой оболочки тела желудка уровень PG I значительно ниже, чем при аналогичных процессах в антральном отделе;
- отмечена отрицательная корреляция между уровнем PG I и ранней стадией РЖ;

— уровень G-17 ниже у пациентов с мультифокальной атрофией и атрофией слизистой оболочки антрального отдела в сравнении с группой больных, имеющих АГ тела желудка;

— пациенты с аденокарциномой желудка имели высокие значения G-17 независимо от стадии и локализации опухоли [11].

В проведенном нами исследовании у больных с РРЖ и МАГ имела место функциональная недостаточность слизистой оболочки тела желудка, при этом значения PG I были достоверно ниже по сравнению с группами больных с ААГ и поверхностным гастритом. Это свидетельствует о том, что сывороточный PG I может рассматриваться в качестве маркера риска развития РЖ. При ААГ происходит снижение выработки постпрандиального G-17. Это подтверждает некоторые предшествующие наблюдения [7, 8]. Нами получены также более низкие значения G-17 у больных с ААГ. У пациентов с РРЖ и мультифокальным гастритом наблюдалась небольшая гипергастринемия, которая может быть связана с гиперплазией антральных G-клеток на фоне гипохлоргидрии, сопутствующей атрофии слизистой оболочки тела желудка.

Выводы

Определение PG I, G-17 и антител к инфекции *H. pylori* может быть рекомендовано в качестве метода серологического скрининга предраковых изменений и РРЖ у бессимптомного населения ввиду его очевидных преимуществ: удобства и безопасности для пациентов наряду с высокой эффективностью. Следующим этапом обследования больных с установленным диагнозом АГ с высоким риском РЖ является эндоскопическое исследование с гистологическим исследованием биоптатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuchs C, Mayer R. Gastric Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(1):32-41. doi:10.1056/nejm199507063330107.
2. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002;3:7-14.
3. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Эпидемиология рака желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002;3:18-26.
4. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. *Scand J Gastroenterol.* 1984;104:131-136.
5. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology*. 2007;133(2):659-672. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.026.
6. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства Н. pylori-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка. *Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол.* 2006;16(5):82-90.
7. Kuipers E. In through the out door. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;15(8):877-879. doi:10.1097/00042737-200308000-00007.
8. Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т., Каариянен И., Расмуссен М., Тунтури-Хихнала Х., Коскенпато Дж., Согка М., Турунен М., Сандстрем Р., Ристиканкаре М., Юссила А., Сиппонен П. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке. Итоги многоцентрового исследования. *Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2003;4:26-32.
9. Capelle L, de Vries A, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries R, Bruno M, van Dekken H, Meijer J, van Grieken N, Kuipers E. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;71(7):1150-1158. doi:10.1016/j.gie.2009.12.029.
10. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(4):735-739. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07410.x.
11. Cao Q, Ran Z, Xiao S. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis*. 2007;8(1):15-22. doi:10.1111/j.1443-9573.2007.00271.x.