

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2011 году.

«*Dokazatel'naâ gastroènterologiâ*» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Доказательная гастроэнтерология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальности клиническая медицина.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,

Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.

Тел.: (495) 482-4329

Факс: (495) 482-4312

E-mail: info@mediasphera.ru

www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Отдел рекламы:

Тел.: (495) 482-0604

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Отдел подписки:

Тел.: (495) 482-5336

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238 Москва,

Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.

Зав. редакцией О.Д. Изотова

Тел.: (495) 482-4329

E-mail: gastro@mediasphera.ru

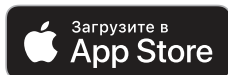
Оригинал-макет изготовлен

Издательством «Медиа Сфера»

Компьютерный набор и верстка:

Н.Ф. Куликова, В.В. Карасева

Корректоры: И.А. Козлова, Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»

84557 — для индивидуальных подписчиков

84558 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 27.06.18

Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.

Усл. печ. л. 10,5

Заказ 18-Z-0279

Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 7

2. 2018

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор Е.Л. Никонов, д.м.н., проф.

Отв. секретарь К.В. Пюрвеева, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Г. Автандилов, д.м.н., проф. (Москва)

С.А. Алексеенко, д.м.н., проф. (Хабаровск)

Б.Н. Башанкаев (Москва)

Д.С. Бордин, д.м.н., проф. (Москва)

С.А. Булгаков, д.м.н., проф. (Москва)

В.В. Веселов, д.м.н., проф. (Москва)

В.В. Власов, д.м.н., проф. (Москва)

Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц. (Москва)

К.Г. Гуревич, д.м.н., проф. РАН (Москва)

И.А. Егорова, к.м.н. (Москва)

О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф. (Москва)

И.О. Иваников, д.м.н., проф. (Москва)

Т. Ито, проф. (Япония)

С.В. Кашин, к.м.н. (Ярославль)

И.В. Киргизов, д.м.н., проф. (Москва)

И.Е. Колтунов, д.м.н., проф. (Москва)

Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф. (Москва)

М.А. Ливзан, д.м.н., проф. (Омск)

И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

И.А. Морозов, д.м.н., проф. (Москва)

А.М. Нечипай, д.м.н., проф. (Москва)

О.Ш. Ойроткина, д.м.н., проф. (Москва)

М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф. (Новосибирск)

А. Репичи, проф. (Италия)

Л.М. Рошаль, д.м.н., проф. (Москва)

В.Г. Румянцев, д.м.н., проф. (Москва)

А.В. Чжао, д.м.н., проф. (Москва)

В.Л. Эмануэль, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

А.П. Эттингер, д.м.н., проф. (Москва)

Н.Д. Юшук, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Э.П. Яковенко, д.м.н., проф. (Москва)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

«MEDIA SPHERA» Publishing GROUP
Moscow

Society of specialists in evidence-based
medicine

«Dokazatel'naya gastroenterologiya» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed scientific and practical medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 2011.

The authors and articles published in the journal are cited and indexed in the following international databases and information/reference systems: Russian Science Citation Index (RSCI), EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

The journal is included in the list of the leading peer-reviewed scientific journals and other editions issued in the Russian Federation and recommended by the Higher Attestation Commission (VAK) of the Russian Federation for the publication of the main results of the theses for doctoral and PhD degrees.

«MEDIA SPHERA Publishing GROUP»:

127238 Moscow
Dmitrovskoye shosse, 46/2, 2nd floor
Tel: +7(495)482-4329, Fax: (495)482-4312;
E-mail: info@mediasphera.ru www.mediasphera.ru

Correspondence:

127238 Moscow, mail box 54, MEDIA SPHERA
Advertizing department:
Tel.: +7(495)482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription Department:

Tel.: +7(495)482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office:

127238 Moscow,
Dmitrovskoye shosse, 46/2, 2nd floor
Managing editor: O.D. Izotova
Tel.: +7(495)482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

The editors will not be held liable for the content of advertising and promotional materials. The opinions expressed by the authors may not coincide with those of the editorial staff. Only manuscripts adhering to the instructions for authors will be accepted for publication. The authors submitting an article to the Editorial Board accept the terms of the public offer agreement. The instruction for authors and the public offer agreement can be consulted on the journal's website: www.mediasphera.ru. Reproduction of part or all of the contents of materials published in the Journal in any form without the written permission of the publisher (MEDIA SPHERA) is prohibited.



DOKAZATEL'NAYA GASTROENTEROLOGIYA

Vol. 7

2. 2018

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: E.L. Nikonov, dr. med. sci., prof.
Executive secretary: K.V. Pyurveeva, cand. med. sci.

A.G. Avtandilov, dr. med. sci., prof.

S.A. Alekseenko, dr. med. sci., prof.

B.N. Bashankaev

D.S. Bordin, dr. med. sci., prof.

S.A. Bulgakov, dr. med. sci., prof.

A.V. Chzhao A.P., dr. med. sci., prof.

I.A. Egorova, I.O., cand. med. sci.

V.L. Emanuel, dr. med. sci., prof.

A.P. Ettinger, dr. med. sci., prof.

K.G. Gurevich, dr. med. sci., prof.

I.O. Ivanikov, dr. med. sci., prof.

T. Ito, prof. (Japan)

S.V. Kashin, cand. med. sci.

I.V. Kirgizov, dr. med. sci., prof.

I.E. Koltunov, dr. med. sci., prof.

L.V. Kudryavtseva, dr. med. sci., prof.

M.A. Livzan, dr. med. sci., prof.

I.V. Maev I.A., dr. med. sci., prof.,
member of Russian Academy of Sciences

I.A. Morozov A.M., dr. med. sci., prof.

A.M. Nechipai, dr. med. sci., prof.

O.Sh. Oinotkinova, dr. med. sci., prof.

M.F. Osipenko, dr. med. sci., prof.

A. Repicci, prof. (Italy)

L.M. Roshal, dr. med. sci., prof.

V.G. Rumyantsev, dr. med. sci., prof.

V.V. Veselov, dr. med. sci., prof.

V.V. Vlasov, dr. med. sci., prof.

E.S. V'yuchnova, cand. med. sci., prof.

N.D. Yushchuk, E.P., dr. med. sci., prof.,
member of Russian Academy of Sciences

O.V. Zairat'yants, dr. med. sci., prof.

R.K. Yakovenko, dr. med. sci., prof.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю., Блат С.Ф.

Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна—Барр

Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л.

Значение лабораторной оценки печени при определении абдоминального ожирения

Алексеенко С.А., Крапивная О.В., Казакевич Н.В.

Оценка эффективности пинаверия бромид в лечении абдоминального болевого синдрома у больных язвенным колитом в стадии ремиссии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кокушкин К.А., Давыдовская М.В.
Современные таргетные препараты в терапии метастатического рака прямой кишки

Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Битаров Т.Т.
Показания к оперативному лечению рефлюкс-эзофагита

Прищепенко В.А., Юпатов Г.И., Окулич В.К.
Роль ферментных систем организма в развитии хронических заболеваний печени

Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В., Стадник Е.А., Голубев Н.Н.
Профилактика и ранняя диагностика рака желудка

ОБМЕН ОПЫТОМ

Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д.
Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кашин С.В., Матвиенко Н.А., Галкова З.В., Перфильев И.Б., Черепанин А.И.
Эндоскопическое удаление интестинальной липомы больших размеров

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ORIGINAL INVESTIGATIONS

4 Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu., Blat S.F.
The endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract of the children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein—Barr

10 Kornoukhova L.A., Emanuel' V.L., Denisov N.L.
The role of the laboratory evaluation of the liver for detection of obesity

17 Alexeenko S.A., Krapivnaia O.V., Kazakevich N.V.
The evaluation of the effectiveness of pinaverium bromide therapy for abdominal pain in the patients presenting with ulcerative colitis in remission

REVIEWS OF THE LITERATURE

21 Andreev D.A., Zav'yalov A.A., Kokushkin K.A., Davydovskaya M.V.
The application of the modern target medications for the treatment of metastatic colorectal cancer

30 Yurasov A.V., Shestakov A.L., Bitarov T.T.
The indications for the surgical treatment of reflux-esophagitis

35 Prishchepenko V.A., Yupatov G.I., Okulich V.K.
The role of the enzyme systems of the organism in the development of chronic liver diseases

44 Bakulin I.G., Pirogov S.S., Bakulina N.V., Stadnik E.A., Golubev N.N.
Prophylaxis and early diagnosis of stomach cancer

EXCHANGE OF EXPERIENCE

59 Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatskaya M.D.
The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice

CASE REPORT

70 Kashin S.V., Matvienko N.A., Galkova Z.V., Perfil'ev I.B., Cherepanin A.I.
The endoscopic removal of a large-size intestinal lipoma

80 INSTRUCTIONS TO AUTHORS

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018724>

Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна—Барр

Д.м.н. Г.В. ВОЛЫНЕЦ*, д.м.н., проф. А.И. ХАВКИН, д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ, В.Ю. МУРАШКИН, к.м.н. С.Ф. БЛАТ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Роль вируса Эпштейна—Барр (EBV) в воспалительных реакциях слизистой оболочки (СО) желудка и влияние ко-инфекции *Helicobacter pylori* (*H.p.*) и EBV на формирование патологии верхнего отдела пищеварительного тракта у детей остаются малоизученными.

Цель исследования — установить особенности эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *H.p.* и EBV.

Материал и методы. Проведен анализ эндоскопически визуализируемых изменений СО верхнего отдела пищеварительного тракта 145 детей (средний возраст 10,1±0,3 года). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли ДНК *H.p.* и ДНК EBV в биоптатах СО фундального и антрального отделов желудка.

Результаты. ДНК *H.p.* в СО желудка обнаружена у 65 (44,8%) из 145 пациентов, ДНК EBV — у 76 (52,4%). Комбинация *H.p.*+/EBV+ определялась у 41 (28,3%) пациента, *H.p.*+/EBV— у 24 (16,6%), *H.p.*-/EBV+ — у 35 (24,1%), *H.p.*-/EBV— у 45 (31%) обследованных. Сочетанная инфекция *H.p.* и EBV у детей связана с более тяжелыми эндоскопически визуализируемыми изменениями СО верхнего отдела пищеварительного тракта.

Показана необходимость изучения обоих патогенов, чтобы понять механизм серьезного повреждения СО желудка.

Ключевые слова: дети, *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна—Барр, слизистая оболочка желудка, эндоскопические изменения, хронический гастрит.

The endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract of the children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein—Barr

G.V. VOLYNETS, A.I. KHAVKIN, E.L. NIKONOV, V.YU. MURASHKIN, S.F. BLAT

Academician Yu.E. Vel'tshev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

The role of the Epstein—Barr virus (EBV) in the development of inflammatory processes in the gastric mucous membrane (MM) and the influence of the combined infection with EBV and *Helicobacter pylori* (*H.p.*) on the formation of pathological changes in the upper gastrointestinal tract of the children remain to be clarified.

Aim — the objective of the present study was to elucidate the peculiar features of the endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract of the children presenting with *Helicobacter pylori* and Epstein—Barr virus co-infection.

Material and methods. We have undertaken the analysis of the endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract of 145 children at the mean age of 10.1±0.3 years with the use of the polymerase chain reaction (PCR) for the identification of *H.p.* and EBV DNAs in MM biopsy samples obtained from the fundal and antral sections of the stomach.

Results. DNA of *H.p.* was detected in gastric MM of 65 (44.8%) patients of the 145 ones included in the study while DNA of EBV was found in 76 (52.4%) patients. The combination of *H.p.*+/EBV+ was documented in 41 (28.3%) patients, *H.p.*+/EBV— in 24 (16.6%), *H.p.*-/EBV+ — in 35 (24.1%), and *H.p.*-/EBV— in 45 (31%) children. The concurrent infection with *H.p.* and EBV in the children was associated with more severe endoscopically visualized changes in gastric mucosa of the upper gastrointestinal tract than in the patients presenting with isolated infection by either pathogen. It is concluded that further studies of both pathogens are needed for the better understanding of the mechanisms underlying the formation of serious lesions in the mucous membrane of the stomach developing in the children in the association with *Helicobacter pylori* and EBV virus infections.

Keywords: children, *Helicobacter pylori*, Epstein—Barr virus, gastric mucosa, endoscopic changes, chronic gastritis.

Хронические воспалительные заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта в течение многих лет прочно занимают 3—4-е место в структуре общей заболеваемости детей. Среди них эзофагиты, гастриты, дуодениты составляют 50% от всех болезней органов пищеварения.

Среди многочисленных факторов, приводящих к развитию и прогрессированию хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, в последние три десятилетия особая роль придается инфекционному агенту *Helicobacter pylori* (*H.p.*) — спиралевидной бактерии, обнаруженной австралийскими исследователями В. Marshall и J. Warren в 1983 г. [1, 2]. В результате взаимодействия *H.p.* с эпителием слизистой оболочки (СО) желудка развивается воспаление, так как бактерия обладает прямым повреждающим действием. Этот эффект усиливается при выделении вакуолизирующего цитотоксина — продукта цитотоксин-ассоциированного гена *A* (*Vacuolating cytotoxin-associated gene* — *vacA*), присутствующего в геноме всех штаммов *H.p.* [3]. Однако существуют различные подтипы и аллельные комбинации этого гена, и в зависимости от этого цитотоксическая активность и плотность колонизации слизистой оболочки желудка могут быть различными. Но при любом варианте гена *vacA* активность продуцируемого им цитотоксина возрастает по мере снижения pH желудочного сока [4].

У высокопатогенных штаммов *H.p.*, помимо вакуолизирующего цитотоксина *A* (*VacA*), выделяют ген цитотоксичности *IceA* (*induced by contact with epithelium*), индуцирующий контакт с эпителием, *BabA* (*blood-group-associated binding adhesion*), относящийся к группе адгезинов, а также субъединицу уреазы — *UreI*.

Главным фактором патогенности *H.p.* является высокомолекулярный белок *CagA* — продукт деятельности другого цитотоксин-ассоциированного гена — *cytotoxin-associated gene* (*cagA*), который обнаруживается в геноме лишь ряда штаммов *H.p.* Инфицирование штаммом, содержащим этот ген, увеличивает экспрессию рецепторов адгезии ELAM-1 клетками эндотелия [5]. При этом степень обсемененности СО желудка у пациентов, имеющих этот штамм *H.p.*, увеличивается в 5 раз [6]. Однако и этот ген имеет аллельные вариации, и в зависимости от подтипов *cagA* гена различия отмечаются как в патогенных свойствах *H.p.*, так и его устойчивости к кислому желудочному содержимому [7].

У детей с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта методом ПЦР ДНК *H.p.* обнаруживают в 44,8% случаев [8, 9]. Более тяжелую воспалительную реакцию слизистой оболочки желудка, которая может проявляться еще в детском

возрасте, обуславливают некоторые сопутствующие факторы.

При хроническом гастрите, ассоциированном с *H.p.*, микроорганизм *H.p.* выступает в качестве и патогена, и комменсала, так как выявляется часто и в фундальном, и пилорическом отделах желудка. В то же время колонизация патогеном фундального отдела в отличие от пилорического к развитию хронического воспаления в СО желудка не ведет [10, 11]. Существует также точка зрения, согласно которой *H.p.* не является ведущим фактором патогенеза хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, хотя оказывает существенное влияние на клинические проявления этих заболеваний. Однако длительное хроническое воспаление вызывает значительные повреждения эпителия СО желудка, увеличивая риск развития предраковых поражений, которые в свою очередь в конечном итоге увеличивают риск развития угрожающего жизни рака желудка. При этом известно, что одной из основных причин смертности во всем мире остается рак, а бактериальная желудочная неоплазия — первой и пока единственной онкопатологией, ассоциированной с бактериями. При этом рак желудка занимает одно из ведущих мест в структуре причин смертности во всем мире [12].

Базовым методом диагностики заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта остается эндоскопия [13]. Эндоскопическая часть модифицированной Сиднейской классификации гастритов, которая может успешно применяться у детей [14], подразумевает деление гастрита по распространенности процесса на различные отделы желудка (антральный гастрит или гастрит тела желудка). К эндоскопическим критериям хронического гастрита, согласно рекомендациям Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта [15], относятся гиперемия и отек СО, различные варианты эрозий, гиперплазия либо атрофия складок, бледность СО, кровоизлияния, узловатость, дуоденогастральный рефлюкс. Для хронического гастрита типа «В» характерны множественные разнокалиберные выбухания белесоватого цвета на СО тела и антрального отдела желудка, располагающиеся на фоне очаговой гиперемии (картина «бульжной мостовой»); наличие мутной слизи в просвете желудка; отек и утолщение складок, эрозии и язвы СО [15—19]. Изменения СО верхнего отдела органов пищеварения вследствие дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов, часто сопровождающиеся не только эндоскопически визуализируемыми отеком и гиперемией, но и эрозиями и язвами, обуславливают необходимость дальнейшего изучения этиологии и патогенеза этих процессов, а также методов их дифференцированной терапии у детей.

Таким образом, инфекция *H.p.*, приобретенная в детском возрасте, вызывает ответную реакцию СО желудка в виде хронического воспаления, которое считается основным фактором риска развития рака желудка у взрослых. Недавние исследования показали также связь рака желудка с инфекцией EBV. Однако роль EBV в воспалительных реакциях СО желудка и влияние ко-инфекции *H.p.* и EBV на формирование патологии верхнего отдела пищеварительного тракта остаются малоизученными [20].

Цель исследования — установить особенности эндоскопически визуализируемых изменений СО верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *H.p.* и EBV.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в отделе гастроэнтерологии (рук. — д.м.н., проф. А.И. Хавкин) ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева находились 145 детей (79 мальчиков и 66 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,1 \pm 0,3$ года) с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта. Диагноз хронического гастрита верифицировался эндоскопическим исследованием с использованием эндоскопической видеоинформационной системы FUJINON EPX-4400 с гастроинтестинальными видеоэндоскопами EG-450PE5 и EG-450WR5 (Япония). При этом проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка с последующим морфологическим исследованием и бактериоскопическим методом диагностики инфекции *H.p.* При бактериоскопии за 0 степень обсеменения принимали отсутствие *H.p.*, I степень диагностировали при количестве бактерий не более 20 в поле зрения, II — при количестве бактерий более 20, но менее 50 в поле зрения [22, 24]. Кроме того, проводился серологический метод диагностики хеликобактериоза: определяли IgG к *H.p.* в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

При эндоскопическом исследовании состояние СО желудка оценивалось согласно эндоскопической части модифицированной Сиднейской классификации хронических гастритов и рекомендациям Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта [16]. Выявлялись отек и гиперемия СО, определялось наличие эрозий, язв, узловатости вследствие гиперплазии в кардии и нижней трети пищевода, фундальном, антральном отделах желудка, луковице двенадцатиперстной кишки. Выделялся поверхностный и эрозивный гастрит. Поверхностный гастрит характеризовался диффузной или гнездовой гиперемией на фоне блестящей отечной

СО и умеренно отечными складками. Отмечали узловатость СО, когда выявлялись значительно утолщенные складки, неровная, рыхлая, легко ранимая СО. При эрозивном гастрите на фоне гиперемии СО имели место множественные плоские эрозии и полные эрозии. При фиброзофагогастроуденоскопии проводился экспресс-тест (производитель ООО «Биохит», Санкт-Петербург) диагностики инфекции *H.p.* с помощью определения уреазной активности *H.p.* в биоптате.

В биоптатах СО фундального и антрального отделов желудка проводилось определение ДНК *H.p.* методом ПЦР с использованием коммерческого набора ТВ9-100-R0,2 АмплиСенс *Helicobacter pylori* (фирма «Интерлабсервис» ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России, Москва). Всем пациентам проводилось определение ДНК EBV в СО желудка методом ПЦР. Для выделения ДНК EBV использовался коммерческий набор ДНК-сорб-В фирмы «АмплиСенс» Центрального НИИ эпидемиологии Минздрава России. Для выявления амплификации участка ДНК EBV 290 п.н. использовался набор АмплиСенс-100-R (кат. NV-9-100-R) с заявленной чувствительностью 1000 копий-эквивалент вирусного генома/мл (исследование проводилось в лаборатории клинико-вирусологической диагностики гепатитов и СПИД ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России (рук. — д.б.н. Ф.П. Филатов).

Статистическая обработка данных была проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010. Использовались непараметрические методы статистики. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ДНК *H.p.* в СО желудка обнаружена у 65 (44,8%) из 145 пациентов, ДНК EBV — у 76 (52,4%) пациентов. Комбинация *H.p.*+/EBV+ определялась у 41 (28,3%) пациента, *H.p.*+/EBV— — у 24 (16,6%), *H.p.*-/EBV+ — у 35 (24,1%), *H.p.*-/EBV— — у 45 (31%) обследованных. Отек и гиперемия СО кардии и нижней трети пищевода визуализировались в 81 (55,9%) случае из 145, эрозии и язвы — в 34 (23,4%). При этом у детей с *H.p.* отек и гиперемия слизистой оболочки кардии и нижней трети пищевода встречаются достоверно чаще, чем у детей без *H.p.* ($p=0,02930$), эрозии и язвы обнаруживаются значительно реже и значимой корреляции их встречаемости с наличием или отсутствием *H.p.* не определяется. При инфекции EBV значимо чаще ($p=0,00001$) обнаруживаются как отек и гиперемия, так и эрозии и язвы ($p=0,00001$) СО кардии и нижней трети пищевода, чем при отсутствии EBV (табл. 1).

Наиболее часто отек и гиперемия (33 (40,7%) из 81 случая), а также эрозии и язвы (26 (76,5%) из 34 случаев) обнаруживают при сочетании *H.p.*+/*EBV*+.

В фундальном отделе желудка отек и гиперемия СО визуализировались в 84 (57,9%) из 145 случаев, эрозии и язвы — в 8 (5,5%), узловатость слизистой оболочки — в 21 (14,5%). При этом различий в частоте встречаемости отека и гиперемии СО, эрозий и язв, узловатости СО фундального отдела желудка у детей с *H.p.* и без *H.p.* не выявлено. Но отек и гиперемия, а также узловатость СО значимо чаще обнаруживаются при инфицировании *EBV*, чем при ее отсутствии (табл. 2). Отек и гиперемия чаще визуализируются при инфицировании *EBV* как при сочетании ее с *H.p.* (29 (34,5%) из 84 случаев), так и от-

сутствии *H.p.* (30 (35,7%) из 84 случаев). Узловатость СО фундального отдела желудка при *EBV*-инфекции визуализируется в 19 (89,5%) и всего 2 (9,5%) случаях при отсутствии *EBV*, и наиболее часто (12 (57,1%) из 21 случая) при сочетании *H.p.*+/*EBV*+. Эрозии и язвы несколько чаще обнаруживаются при сочетании *H.p.*+/*EBV*+ (3 (37,5%) из 8 случаев).

В антральном отделе желудка отек и гиперемия СО визуализировались в 125 (86,2%) из 145 случаев, эрозии и язвы — в 16 (11,0%), узловатость слизистой оболочки — в 21 (14,5%). При этом все эти изменения — отек и гиперемия, эрозии и язвы, узловатость СО антрального отдела — наиболее часто визуализировались при сочетании *H.p.*+/*EBV*+ (табл. 3).

Таблица 1. Частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений СО кардии и нижней трети пищевода в зависимости от инфекций *H.p.* и *EBV*, а также их сочетаний

Инфекционные факторы и их сочетания	Абс.	Изменения СО кардии и нижней трети пищевода			
		отек, гиперемия		эрозии и язвы	
		абс/%	<i>p</i>	абс/%	<i>p</i>
<i>H.p.</i> +	65	43/66,2	0,02930	20/30,8	0,07652
<i>H.p.</i> -	80	38/47,5		14/17,5	
<i>EBV</i> +	76	56/73,7	0,00001	56/73,7	0,00001
<i>EBV</i> -	69	25/36,2		25/36,2	
<i>H.p.</i> +/ <i>EBV</i> +	41	33/80,5	0,00248	26/43,9	0,00002
<i>H.p.</i> +/ <i>EBV</i> -	24	10/41,7		2/8,3	
<i>H.p.</i> -/ <i>EBV</i> +	35	23/65,7	0,00647	8/22,9	0,37492
<i>H.p.</i> -/ <i>EBV</i> -	45	15/33,3		6/13,3	

Таблица 2. Частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений СО фундального отдела желудка в зависимости от инфекций *H.p.* и *EBV*, а также их сочетаний

Инфекционные факторы и их сочетания	<i>n</i>	Изменения СО фундального отдела желудка					
		отек, гиперемия		эрозии и язвы		узловатость	
		абс/%	<i>p</i>	абс/%	<i>p</i>	абс/%	<i>p</i>
<i>H.p.</i> +	65	39/60,0	0,73571	5/7,7	0,46736	13/20,0	0,10141
<i>H.p.</i> -	80	45/56,3		3/3,75		8/10,0	
<i>EBV</i> +	76	59/77,6	0,00000	5/6,6	0,72145	19/25,0	0,00011
<i>EBV</i> -	69	25/36,2		3/4,3		2/2,9	
<i>H.p.</i> +/ <i>EBV</i> +	41	29/70,7	0,03498	3/7,3	1,00000	12/29,3	0,02209
<i>H.p.</i> +/ <i>EBV</i> -	24	10/41,7		2/8,3		1/4,2	
<i>H.p.</i> -/ <i>EBV</i> +	35	30/85,7	0,00000	2/5,7	1,00000	7/20,0	0,01869
<i>H.p.</i> -/ <i>EBV</i> -	45	15/33,3		1/2,2		1/2,2	

Таблица 3. Частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений СО антрального отдела желудка в зависимости от инфекций *H.p.* и *EBV*, а также их сочетаний

Инфекционные факторы и их сочетания	<i>n</i>	Изменения СО антрального отдела желудка					
		отек, гиперемия		эрозии и язвы		узловатость	
		абс/%	<i>p</i>	абс/%	<i>p</i>	абс/%	<i>p</i>
<i>H.p.</i> +	65	62/95,4	0,00367	10/15,4	0,18289	13/20,0	0,10141
<i>H.p.</i> -	80	63/78,8		6/7,5		8/10,0	
<i>EBV</i> +	76	72/94,7	0,00299	10/13,2	0,43709	30/39,5	0,00082
<i>EBV</i> -	69	53/76,8		6/8,7		10/14,5	
<i>H.p.</i> +/ <i>EBV</i> +	41	39/95,1	1,00000	6/14,6	1,00000	22/53,7	0,44310
<i>H.p.</i> +/ <i>EBV</i> -	24	23/95,8		3/12,5		10/41,7	
<i>H.p.</i> -/ <i>EBV</i> +	35	33/94,3	0,00261	4/11,4	0,69303	8/22,9	0,00081
<i>H.p.</i> -/ <i>EBV</i> -	45	30/66,7		3/6,7		0/0,0	

Таблица 4. Частота встречаемости эндоскопически визуализируемых изменений СО луковицы двенадцатиперстной кишки в зависимости от инфекций *H.p.* и EBV, а также их сочетаний

Инфекционные факторы и их сочетания	n	Изменения СО луковицы двенадцатиперстной кишки					
		отек, гиперемия		эрозии и язвы		узловатость	
		абс/%	p	абс/%	p	абс/%	p
<i>H.p.</i> +	65	49/75,4	0,00121	15/23,1	0,02047	17/26,2	0,00000
<i>H.p.</i> -	80	39/48,8		7/8,8		0/0	
EBV+	76	68/89,5	0,00000	16/21,1	0,06196	17/22,4	0,00474
EBV-	69	20/29,0		6/8,7		4/5,8	
<i>H.p.</i> +/EBV+	41	34/82,9	0,07984	9/22,0	0,77022	17/41,1	0,05484
<i>H.p.</i> +/EBV-	24	15/62,5		6/25,0		4/16,7	
<i>H.p.</i> -/EBV+	35	34/97,1	0,00000	7/20,0	0,00212	0/0	1,00000
<i>H.p.</i> -/EBV-	45	5/11,1		0/0		0/0	

В СО луковицы двенадцатиперстной кишки отек и гиперемия визуализировались в 88 (60,7%) из 145 случаев, эрозии и язвы — в 22 (15,2%), узловатость СО — в 17 (11,7%). При этом эрозии и язвы чаще встречались при инфекции *H.p.*, чем ее отсутствии, равно как и при EBV-инфекции, чем ее отсутствии. Оба типа изменений — отек и гиперемия, узловатость СО — значимо чаще встречаются при сочетании *H.p.*+/EBV+ (табл. 4).

Заключение

Таким образом, эндоскопически визуализируемые изменения СО кардии и нижней трети пищевода, фундального и антрального отделов желудка, а также луковицы двенадцатиперстной кишки в виде отека и гиперемии, эрозий и язв, узловатости СО

значимо чаще обнаруживаются при наличии инфекций *H.p.* и EBV; при этом наиболее часто изменения СО определяются при сочетании *H.p.*+/EBV+.

Сочетанная инфекция *H.p.* и EBV у детей связана с более тяжелыми эндоскопически визуализируемыми изменениями СО верхнего отдела пищеварительного тракта и свидетельствует о ранее недооцененной критической роли EBV в формировании патологии верхнего отдела органов пищеварения. Это обуславливает необходимость изучения обоих патогенов, чтобы понять механизм серьезного повреждения СО желудка. Это понимание позволит идентифицировать детей с повышенным риском формирования серьезных заболеваний, выявляемых в более старшем возрасте.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:8336:12-1275. PMID 6134060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134060>
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:8390:13111-1315. PMID 6145023 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9476194>
- Atherton JC. *H.p.* virulence factors. *Br Med Bull*. 1998;54:105-120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9604436>
- Figura N. Are *Helicobacter pylori* differences important in the development of *Helicobacter pylori* related diseases? *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29:367-374. PMID: 9476194 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9476194>
- Torres A, Perez-Perez G, Goreia Buey M, Pajares J. Immunological adhesion molecules on gastric mucosa. Does *H.p.*, and specifically *cagA*+ strains influence its expression? *Gut*. 1995;37(Suppl 1):A34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1397980/?page=2>
- Atherton JC, Peek RM, Tham KT. Quantitative culture of *Helicobacter pylori* in gastric antrum: association of bacterial density with duodenal ulcer status and infection with *cagA* positive bacterial strains, and negative association with serum IgG levels. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1322.
- Yamaoka Y, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Figura N, Kim JG, Kodama T, Kashima K, Graham DY. Relationship Between the *cagA* 3' Repeat Region of *Helicobacter pylori*, Gastric Histology, and Susceptibility to Low pH. *Gastroenterology*. 1999;117:342-349.
- Волынец Г.В. Этиологические факторы хронических гастритов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(3):15-21. [Volynets GV. Etiological factors of chronic gastritis in children. *Questions of modern pediatrics*. 2006;5(3):15-21. (In Russ.)].
- Волынец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П., Ярославцева Н.Г., Гаранжа Т.А., Сперанский А.И. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. *Русский медицинский журнал*. 2005;13(18):1208-1213. ISSN: 2225-2282 eISSN: 1682-4024 [Volynets GV, Khavkin AI, Filatov FP, Yaroslavtseva NG, Garanzha TA, Speransky AI. Etiological characteristics of the main types of chronic gastritis in children. *Rus Med J*. 2005;13(18):1208-1213. (In Russ.)]. ISSN: 2225-2282 eISSN: 1682-4024
- Cohen H, Gramisu M, Fitzgibbons P, Appleman M, Skoglund M, Valenzuela JE. *Am J Gastroenterol*. 1989 Apr;84(4):367-371. PMID: 2648815
- Stolte M, Eidit S, Ritter M, Bethke B. *Campylobacter pylori* and gastritis. *Pathologie*. 1989;10:21-26. PMID: 2922375
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>

13. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения МЗ РФ. 1998;48 с. [Standards (protocols) for diagnosis and treatment of diseases of the digestive system of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1998;48. (In Russ.)]. <https://studfiles.net/preview/5694897>
14. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161-1181. PMID: 8827022
15. Маржатка З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта. Эндоскопия пищеварительного тракта: номенклатура. OMED Normed Verlag. 1996. [Marzhatka Z. Terminology, definitions of terms and diagnostic criteria in endoscopy of the digestive tract. Endoscopy of the digestive tract: nomenclature (In Russ.)]. <https://studfiles.net/preview/1209049/>
16. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. М. 2017. [Belmer SV, Razumovsky AYU, Khavkin AI. *Diseases of the stomach and duodenum in children*. 2017. (In Russ.)].
17. Kashiwagi H. Ulcers and Gastritis. *Endoscopy*. 2005;37(2):110-115. PMID: 15692925. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826147>
18. Kim S, Harum K, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Magnifying gastroendoscopy for diagnosis of histologic gastritis antrum. *Dig Liver Dis*. 2004 Apr;36(4):286-91. PMID: 15115342
19. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Мурашкин В.Ю., Астахова Н.И., Рачкова Н.С., Жихарева Н.С. Эндоскопические проявления различных типов хронического гастрита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2006;5:40-46. [Volynets GV, Khavkin AI, Murashkin V.Yu., Astakhova NI, Rachkova NS, Zhikhareva NS. Endoscopic Manifestations various types of chronic gastritis in children. *Russian Pediatric Journal*. 2006;5:40-46. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9313445>
20. Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, Kubota S, Kobayashi M, Sano K, Ota H. Discrimination of normal gastric mucosa from *Helicobacter pylori* gastritis using standard endoscopes and a single observation site: studies in children and young adults. *Helicobacter*. 2004;9:95-99.

Поступила 09.01.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro20187210>

Значение лабораторной оценки печени при определении абдоминального ожирения

Л.А. КОРНОУХОВА^{1,2*}, д.м.н., проф. В.Л. ЭМАНУЭЛЬ², д.м.н. Н.Л. ДЕНИСОВ³

¹АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — выявление предикторов жировой дегенерации печени у пациентов с абдоминальным ожирением (АО), относимых к метаболически «здоровым» по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Материал и методы. Лабораторно-инструментальными методами 108 клинически здоровых пациентов от 18 до 68 лет были разделены на две группы: в 1-ю вошли 23 человека с метаболически «здоровым» ожирением, во 2-ю — 85 пациентов с метаболически нездоровым фенотипом АО. В исследование не включали пациентов с клиническими признаками патологии печени, проявлениями гипертонической болезни, декомпенсации атеросклероза.

Результаты. Критерии национальных клинических рекомендаций РФ по диагностике метаболического синдрома (2013) являются эффективными для донозологической диагностики и определения функционального напряжения при метаболически «здоровом» ожирении (AUC=0,971). Несмотря на то что метаболически «здоровое» ожирение характеризуется отсутствием клинической картины и существенных изменений лабораторных показателей по сравнению с референтным диапазоном, для этих пациентов характерна умеренная стадия жировой дегенерации печени. Расчетные индексы демонстрируют большую точность в оценке ИР, чем уровень глюкозы и инсулина натощак.

При использовании окружности талии (ОТ) для оценки метаболического здоровья выявлены гендерные различия диагностической точности модели (AUC_{от, муж} = 0,85, AUC_{от, жен} = 0,65), что подтверждает необходимость поиска новых маркеров кардиоваскулярного риска.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют преимущество лабораторной характеристики пациентов с АО по сравнению с антропометрическими измерениями и позволяют сделать вывод о необходимости включения дополнительного обследования даже пациентов с метаболически «здоровым» фенотипом абдоминального ожирения.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), превентивная медицина, метаболически «здоровое» ожирение.

The role of the laboratory evaluation of the liver for detection obesity

L.A. KORNOUKHOVA^{1,2}, V.L. EMANUEL², N.L. DENISOV³

¹North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co., Saint Petersburg, Russia; ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia; ³N.I. Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies, Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Aim — the objective of the present study was the detection and identification of predictors of fatty degeneration of the liver in the female patients presenting with abdominal-type obesity (AO) considered to be metabolically “healthy” based on the results of the clinical examination, laboratory analyses, and instrumental studies.

Material and methods. The study included 108 apparently clinically healthy subjects at the age ranging from 18 to 68 years. Based on the results of laboratory and instrumental studies, they were divided into two groups. Group 1 was comprised of 23 women with metabolically «healthy» obesity, group 2 contained 83 patients presenting with metabolically “unhealthy” abdominal obesity. The patients exhibiting the clinical signs of hepatic pathology, manifestations of hypertensive disease, and/or decompensated atherosclerosis were excluded from the study.

Results. The criteria of the National clinical guidelines on diagnostics of metabolic syndrome (Russia, 2013) provide an efficient tool for the pre-nosological diagnostics and evaluation of the functional stress limit in the patients presenting with metabolically «healthy» abdominal obesity (AUC=0,971). Despite the fact that metabolically «healthy» abdominal obesity is characterized by the absence of the well apparent clinical picture and/or the pronounced alteration of the laboratory findings in comparison with the respective reference values, these patients are characterized by the moderately severe picture of fatty degeneration of the liver. The calculated parameters provide a higher accuracy of the evaluation of insulin resistance than the results of measurements of fasting glucose and insulin levels. The use of the waist circumference (WC) for the assessment of the metabolic health has demonstrated the gender-specific differences in the accuracy of the model being used (AUC_{от, male} = 0,85, AUC_{от, female} = 0,65) which suggests the necessity of the search for the new markers of the cardiovascular risk.

Conclusion. The results obtained in this study give evidence of the advantages of the laboratory investigations for the patients with abdominal obesity over the anthropometric characteristics. It is concluded that the routine examination of the patients presenting with obesity of the abdominal type (even those having the metabolically «healthy» phenotype) should be supplemented by additional studies.

Keywords: abdominal obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), preventive medicine, metabolically healthy obese phenotype, metabolic healthy obesity.

Весь спектр нарушений обмена веществ в печени объединен понятием «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) и включает неалкогольный стеатоз (НАС, жировая дистрофия, неалкогольный жировой гепатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ, жировая дистрофия с различной степенью фиброза печени; F0—F4) с дальнейшим прогрессированием в гепатоцеллюлярную карциному печени (ГЦК) [1, 2]. Отмечено, что ГЦК может развиваться при наличии метаболических факторов риска (МФР) и отсутствии цирроза и гистологических признаков НАСГ [1]. В литературе представлены многочисленные результаты работ, в которых оценивали НАЖБП как новую компоненту метаболического синдрома (МС) ввиду тесной патогенетической связи между этими состояниями вследствие воспалительных и метаболических процессов.

Вполне вероятно, что висцеральное ожирение (ВО), представленное при МС, превышение портального или интраперитонеального жира способствуют появлению и прогрессированию НАЖБП, увеличивая количество свободных жирных кислот в печени [3, 4].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) (2016), у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и/или наличием МФР необходимо провести диагностику НАЖБП (степень А1); у всех лиц со стеатозом необходимо исключить компоненты МС (степень А1) [1]. На это же указывает руководство по медицинской помощи больным ожирением Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ)/Американского колледжа эндокринологии (АСЕ), признавшее наличие метаболически «здорового» ожирения. В данном руководстве указано, что для данных пациентов характерен меньший риск ИР [5, 6]. Предполагают, что отсутствие внутрипеченочного стеатоза для метаболически «здорового» ожирения важнее, чем наличие абдоминального ожирения (АО) [7].

Цель настоящего исследования — выявление предикторов жировой дегенерации печени у пациентов с АО, относимых к метаболически «здоровым» по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Материал и методы

Изучены данные 262 пациентов с АО и 100 человек без АО в возрасте от 18 до 68 лет. Пациенты обследованы в условиях клиник ЗАО «Северо-Западный центр доказательной медицины» (ЗАО СЗЦДМ), Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова

Санкт-Петербургского государственного университета (ранее ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, ФГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). В ходе исследования проводились сбор жалоб, анамнеза, анкетирование, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени; были определены антропометрические параметры, такие как рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). У всех включенных в исследование лиц было подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (анкетирование с учетом рекомендованных норм ВОЗ — менее 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин). Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек. С целью оценки изменений сосудистой стенки проводилось дуплексное сканирование каротидных артерий. Все обследуемые были ознакомлены с условиями проведения исследования и подписали информированное согласие на добровольное участие в них. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Диагностика стеатоза печени проведена с помощью ультразвукового исследования печени, лабораторного обследования, а также по индексам FibroMax и/или SteatoScreen (алгоритм BioPredictive S.A., Франция).

Выбраны следующие критерии отбора: оценивались данные ранее не обследованных пациентов с АО (у женщин ОТ не менее 80 см, у мужчин — не менее 94 см) без клинических признаков патологии печени, сердечно-сосудистой системы и очаговой неврологической симптоматики, при наличии информированного согласия на участие в исследовании и отсутствии критериев исключения [5]. Таким образом, в исследование не включали пациентов с клиническими признаками патологии печени, проявлениями гипертонической болезни, клинически верифицированным атеросклерозом, заболеваниями и состояниями, которые потенциально могли бы отразиться на уровне исследуемых лабораторных показателей.

В результате из клинически здоровых пациентов сформированы группы исследования с учетом классификации функциональных состояний:

— 23 человека вошли в группу метаболически «здорового» фенотипа АО (МЗФАО) — состояние организма при нормальном или умеренном функциональном напряжении, относимом к физиологической норме;

— 85 пациентов составили группу метаболически нездорового фенотипа АО (МНЗФАО) — преморбидное состояние с выраженными функциональными отклонениями, диагностированными

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, характеристикам ожирения и стадии жировой дегенерации печени

Параметр	МЗФАО (n=23)		МНЗФАО (n=85)		Здоровые без АО (n=20)	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Возраст, годы	49	39–53	48	43–50	42	35–48
Масса тела, кг	80,0	70,1–91,0	89,0	86,0–92,0	65,0	56,0–70,0
ИМТ, кг/м ²	28,4	26,5–33,1	31,2	30,1–32,6	22,7	20,9–23,7
ОТ, см	97,0	93,4–98,4	100,0	96,0–103,0	84	82,0–85,0
Результат Steato Test, ед.	0,58	0,43–0,60	0,79	0,74–0,82	0,23	0,18–0,29
Стадия стеатоза по SteatoTest	S2	S1–S2	S3	S3–S3	S0	S0–S0
Глюкоза, ммоль/л	5,02	4,75–5,30	5,54	5,34–5,79	5,06	4,82–5,22
Мужчин/ женщин	9/14		22/63		3/14	

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: Me — медиана; стадия стеатоза по SteatoTest: S0/S0-S1 — нет стеатоза (<1%); S1/S1–S2 — минимальный стеатоз (1–5%); S2/S2–S3 — умеренный стеатоз (6–32%); S3 — выраженный стеатоз (>32%).

лабораторно-инструментальными методами, соответствующими доклинической стадии развития ассоциированной с АО патологии, например различной степени выраженности бессимптомной жировой дистрофии печени, формирующимся МС без артериальной гипертензии (АГ), субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

Медиана АД у пациентов группы МНЗФАО: систолического — 123,1 (95% ДИ 117,5–128,7) мм рт.ст., диастолического — 72,3 (95% ДИ 67,2–77,4) мм рт.ст. ОТ у женщин составила 96,0 (95% ДИ 94,54–100,0) см, у мужчин — 100,0 (95% ДИ 97,0–110,00) см. У 71% пациентов выявлен уровень общего холестерина (ОХС) выше 5,2 ммоль/л, у 69% — гипертриглицеридемия от 1,7 ммоль/л и выше, у 55% — снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин.

Дополнительно выделена группа сравнения — 20 здоровых человек без АО.

Распределение пациентов указывает на однородность групп исследования по возрасту и степени ожирения (масса тела, ИМТ и ОТ) (табл. 1).

Лабораторные исследования проведены в ЗАО СЗЦДМ. Кровь забирали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Определялись следующие показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), инсулин, глюкоза, триглицериды (ТГ), ОХС, ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипептиды-А1 (апоА1) и В (апоВ), гомоцистеин. Лабораторные исследования выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU 5800 фирмы «Beckman Coulter» (Германия). Индекс ВО (VAI) получен по формулам, предложенным М. Amato и соавт. (2010) [8]:

$$VAI_{\text{мужчин}} = (ОТ / (36,58 + (1,89 \times ИМТ))) \times (ТГ / 0,81) \times (1,52 / ХС ЛПВП);$$

$$VAI_{\text{женщин}} = (ОТ / (39,68 + (1,88 \times ИМТ))) \times (ТГ / 1,03) \times (1,31 / ХС ЛПВП).$$

В ходе исследований получены также следующие индексы: соотношение ТГ/ХС ЛПВП (NCEP-ATP III, 2001); HOMA-IR по формуле D. Matthews (1985); QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) по A. Katz (2000); CARO по формуле F. Caro (1991); Метаболический индекс (МИ) по Г.Е. Ройтбергу и соавт. (2014). Коэффициент накопления продуктов липидов (LAP) по формулам H. Kahn и соавт. (2005), индекс ожирения печени FLI (fatty liver index) по формуле G. Bedogni и соавт. (2006).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистического пакета Portable Statistica 8 («StatSoft Inc.», США), MedCalc («MedCalc Software», Бельгия) и программы Microsoft Exel («Microsoft», США). Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Использованы параметрические методы для нормального распределения (дисперсионный анализ *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна—Уитни). Для описания представлены абсолютные числа и проценты, значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95 ДИ%), значения *p*. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена; операционные параметры тестов, такие как диагностическая чувствительность (Se), диагностическая специфичность (Sp), — по четырехпольным таблицам сопряженности; диагностическую точность — по характеристическим кривым (ROC) с использованием метода ДеЛонга (DeLong's method, 1988) для вычисления среднеквадратичного отклонения ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC) и индекса Юдена (Youden index J).

Результаты и обсуждение

При выборе точек отсечения компонентов МС применены требования нескольких документов (табл. 2), выбраны рекомендации, позволившие

Таблица 2. Критерии МС

Параметр	Критерии МС АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009 г.	Национальные клинические рекомендации по ведению больных с МС, 2013 г.	Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, 2016 г.
Критерии: основной/дополнительные	Нет/3 из 5	Есть — наличие АО/2 из 5	
АО	ОТ _{муж.} >94 см, ОТ _{жен.} >80 см	ОТ _{муж.} >94 см, ОТ _{жен.} >80 см	ОТ ≥94/≥80 см у мужчин/женщин
Уровень глюкозы натощак	Не менее 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или сахарпонижающая терапия	Не менее 6,1 ммоль/л и менее 7,0 ммоль/л; НТГ — повышенный уровень (не менее 7,8 и менее 11,1 ммоль/л) глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы	Не менее 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или принимает лечение по поводу СД2
АД	Не менее 130/85 мм рт.ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с АГ в анамнезе	Не менее 140/90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных средств	Не менее 130/85 мм рт.ст. или принимает гипотензивное лечение
ТГ	Не менее 1,7 ммоль/л или проводимая медикаментозная терапия гипертриглицеридемии	Не менее 1,7 ммоль/л	Не менее 1,7 ммоль/л
ХС ЛПВП	У мужчин — менее 1,0 ммоль/л; у женщин — менее 1,3 ммоль/л или медикаментозная терапия дислипидемии	У мужчин — менее 1,0 ммоль/л; у женщин — менее 1,2 ммоль/л	У мужчин — менее 1,0; у женщин — менее 1,3 ммоль/л
ХС ЛПНП	Нет	Более 3,0 ммоль/л	Нет

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АНА — Американская кардиологическая ассоциация; IDF — Международная федерация сахарного диабета; NHLBI — Национальный институт сердца, легких и крови; IAS — Международное общество атеросклероза; WHF — Всемирная кардиологическая федерация; IASO — Международная ассоциация по изучению ожирения; EASL — Европейская ассоциация по изучению болезней печени; ESD — Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета; EASO — Европейская ассоциация по изучению ожирения.

Таблица 3. Базовые характеристики пациентов с МЗФАО

Параметр	Критерии интерпретации	МЗФАО ¹ , n=23		МЗФАО ² , n=31		Здоровые без АО, n=20	
		Ме	95% ДИ	Ме	95% ДИ	Ме	95% ДИ
Возраст, годы		49	39–53	50	38,3–52,4	42	35–48
Масса тела, кг		80,0	70,1–91,0	89,0	79,5–90,3	65,0	56,0–0,0
ИМТ, кг/м ²		28,4	26,5–33,1	28,6	26,7–32,1	22,7	20,9–3,7
ОТ, см		97,0	93,4–98,4	97,0	94,0–98,4	84,0	82,0–5,0
Результат Steato Test, ед.	Не более 0,38	0,58	0,43–0,60	0,69	0,60–0,74 <i>p</i> _{1–2} =0,016	0,23	0,18–0,29
Стадия стеатоза по SteatoTest	S0	S2	S1–S2	S3	S2–S3	S0	S0–S0
Средняя толщина комплекса интима–медия (КИМ) общей сонной артерии, мм	<0,9 мм	0,73	0,66–0,76	0,8	0,75–0,84	0,68	0,60–0,73
Глюкоза, ммоль/л	4,1–5,6	5,02	4,75–5,30	5,23	5,00–5,59	5,06	4,82–5,22

Примечание. ¹ — Национальные клинические рекомендации (2013 г.) [9]; ² — Клинические рекомендации (АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009; EASL/EASD/EASO, 2016) [1, 6].

включить наименьшее число пациентов в группу метаболически «здоровых» (табл. 3).

Дополнительные факторы МФР учитывались согласно критериям Национальных клинических рекомендаций (2013) [9]. Метаболически «здоровыми» считали пациентов с менее чем двумя МФР; метаболически нездоровыми — при наличии двух МФР и более [9]. Применение Национальных клинических рекомендаций РФ по ожирению [10] в нашем исследовании признано нецелесообразным, так как в данном руководстве за дискриминационную основу для диагностики ожирения принят индекс массы тела более 25 кг/м² и соотношение ОТ/окружность бедер.

В нашем исследовании выявлено, что метаболически «здоровым» пациентам с АО в зависимости от применяемых клинических рекомендаций по диагностике МС сопутствует разная выраженность НАС печени. Так, МЗФАО по «Национальным кли-

ническими рекомендациями (2013 г.) [9]; ² — Клинические рекомендации (АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009; EASL/EASD/EASO, 2016) [1, 6].

Таблица 4. Лабораторная характеристика МЗФАО

Параметр	Критерии интерпретации		МЗФАО ¹ (n=23)		МЗФАО ² (n=31)	
	источник	значение	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
ОХС, ммоль/л	[11]	Менее 5,2 — нормальное; 5,2–6,2 — пограничное; не менее 6,2 — высокое	5,51	4,30–5,90	5,8	5,45–6,16
ТГ, ммоль/л	[11]	Менее 1,7 — норма; 1,7–2,2 — пограничное; 2,3–5,6 — высокое; более 5,6 — очень высокое	1,32	0,99–2,00	1,51	1,29–2,06
ХсЛПВП, ммоль/л	[12]	Для мужчин — более 1,0; для женщин — более 1,2				
	[11]	Менее 1,0 — низкое; 1,0–1,5 — пограничное; более 1,5 — нормальное	1,4	1,10–1,49	1,3	1,10–1,40
ХсЛПНП, ммоль/л	[11]	Менее 2,6 — оптимальное при риске ССЗ; 2,6–3,3 — оптимальное, если нет ССЗ; 3,4–4,1 — пограничное, если нет ССЗ; 4,1–4,9 — высокое, если нет ССЗ; более 4,9 — очень высокое	2,5	2,00–2,99	2,8	2,25–3,10
	РИ	Более 1,20 для мужчин; более 1,40 для женщин	1,07	0,80–1,22	1,05	0,96–1,10
АпоВ, г/л	РИ	Норма — менее 0,99; пограничное — 1,00–1,19; высокое — 1,20–1,39 очень высокие — не менее 1,40	1,04	0,83–1,29	1,06	0,91–1,18
	РИ	Менее 45	30	23,0–52,9	48	27,3–79,2
АЛТ, Е/л	РИ	Менее 35	31	22,0–49,9	33	25,9–67,8
АСТ, Е/л	РИ	Менее 55	42,1	33,0–61,9	51	37,0–56,2
ГГТ, Е/л	РИ	3,21–16,32	7,03	5,30–12,1	9,2	6,58–12,7
Инсулин, мкМЕ/мл	РИ	5,46–16,2 для мужчин, 5,46–13,56 для женщин	7,8	6,70–9,29	8,78	7,51–12,9
Гомоцистеин, мкмоль/л	РИ	Менее 3,0	2,2	1,20–2,89	2,3	1,40–2,98
hsCRP, мг/л	[10]					

Примечание. РИ — рабочие инструкции; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ническим рекомендациям РФ по диагностике метаболического синдрома» (2013) (далее МЗФАО-2013) характеризуется умеренной жировой дегенерацией печени с поражением менее 32% гепатоцитов [9]. Группа МЗФАО по Клиническим руководствам АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO (2009) и EASL/EASD/EASO (2016) (МЗФАО-2009) достоверно отличается по степени стеатоза печени ($p < 0,05$) и характеризуется выраженным стеатозом с поражением более 32% гепатоцитов [1, 6].

Таким образом, включение требований по уровню ХС ЛПНП в лучшей степени характеризует метаболическое состояние печени, что сопровождается умеренным неалкогольным жировым гепатозом при МЗФАО. При отсутствии этого критерия МЗФАО соответствует выраженная жировая дистрофия печени. Нарушение гликемии натощак и субклинический атеросклероз брахиоцефальных артерий у пациентов отсутствуют.

Статистически достоверных различий между группами МЗФАО по уровням лабораторных биомаркеров не выявлено, медианы большинства изученных показателей не превышают пограничных значений, соотношение АСТ менее или равно АЛТ

(табл. 4). Не выявлено синхронно изменяющихся и взаимозависимых лабораторных параметров.

Вместе с тем расчетные индексы по оценке ИР характеризуют группу МЗФАО-2009 как имеющую ИР (медиана индекса НОМА-IR — 3,98 ед., МИ — 9,78 ед.) (табл. 5). Индекс VAI в двух группах превышает референтный интервал для лиц с нормальной массой тела, при этом группа МЗФАО-2013 соответствует оптимальному уровню VAI: менее 1,93 ед. для возраста не моложе 52 и менее 66 лет, предложено авторами индекса M. Amato и соавт. [10, 13].

Медиана ОТ мужчин при МЗФАО составила 97 (95% ДИ 94–98) см, женщин — 97 (95% ДИ 93–102) см. Достоверные различия по ОТ для МЗФАО для женщин отсутствуют: ОТ_{мужчин} составила 104 (95% ДИ 100–113) см ($p = 0,0048$), ОТ_{женщин} — 92 (95% ДИ 89–95) см. Не выявлено связи между количеством дополнительных МФР и изменением ОТ у мужчин и женщин.

Оценка площади (AUC) под ROC-кривой показывает, что ОТ_{мужчин} обладает высокой диагностической точностью для прогноза МС ($AUC_{\text{ОТмужчин}} = 0,85$ (95% ДИ 0,66–0,96) ($p_{\text{Area}=0,5} < 0,0001$), значение ОТ, ассоциированное с максимальной специфично-

Таблица 5. Расчетные индексы у пациентов с МЗФАО

Параметр	МЗФАО ¹ (n=23)		МЗФАО ² (n=31)	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Коэффициент накопления продуктов липидов (LAP)	48,3	30,6–61,5	69,56	47,2–99,9
Метаболический индекс (МИ)	4,38	2,57–7,51	9,78	5,78–13,1
Индекс VAI	1,54	1,13–2,14	2,25	1,55–3,50
Индекс ожирения печени (FLI)	1,89	1,30–4,84	3,86	2,39–10,6
Индекс HOMA-IR	1,81	1,05–2,53	3,98	2,07–5,31
Индекс CARO	0,71	0,42–0,96	0,44	0,27–0,68
Индекс QUICKI	0,35	0,33–0,38	0,31	0,30–0,34

стью, — более 100 см (Se=68%, Sp=100%). OT_{женщин} не обладает достоверной диагностической точностью для прогноза МС (AUC_{OTженщин} = 0,65 (95% ДИ 0,50–0,78) ($p_{\text{Area}=0,5}$ = 0,0796), что, вероятно, связано с тем, что OT отражает не только степень ВО, но и толщину инертной подкожной жировой ткани передней брюшной стенки и поясничной области [7]. Значение OT женщин, ассоциированное с максимальной специфичностью, отличается от указанных выше рекомендаций и составляет не более 92 см (Se=52%, Sp=92%).

Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают данные литературы о значимости индекса VAI, отражающего метаболическую дисфункцию жировой ткани. При этом висцеральная жировая дисфункция (ВЖД), определенная по индексу VAI с использованием критериев M. Amato и соавт. [13], достоверно реже сопровождается метаболически здоровое ожирение (ОШ 0,089, 95% ДИ 0,031–0,26) ($p < 0,0001$) и выявлена у 24% пациентов группы МЗФАО-2013 и у 36% — МЗФАО-2009. Не определена зависимость между наличием ВЖД и антропометрическими показателями (OT, $p = 0,09$; ИМТ, $p = 0,74$). Среди изучаемых параметров только уровень глюкозы и МИ продемонстрировали связь с ВЖД ($p < 0,05$).

ВЖД характерна для группы МЗФАО ($p < 0,0001$). Среди лиц с МЗФАО для 16% пациентов характерно отсутствие ВЖД, легкая степень ВЖД — у 11% обследованных, тяжелая — у 73%.

Уровень VAI для пациентов категории МЗФАО достоверно ниже и составляет $1,5 \pm 0,8$ (95% ДИ) ед. против пациентов с МЗФАО $4,2 \pm 2,1$ (95% ДИ) ед. ($p < 0,001$). В зависимости от количества дополнительных МФР у пациентов с АО выявлено закономерное нарастание уровня VAI.

Логистическая модель демонстрирует ($p < 0,0001$; AUC=0,965), что при формирующемся МС статистическую значимость имеют изменения показателей дисфункции висцеральной жировой ткани: индекс VAI ($p = 0,009$) и показатель стеатоза печени ($p = 0,002$). ИР не оказывает непосредственного влияния на формирующийся МС ($p_{\text{HOMA-IR}}$ = 0,25).

Можно предположить, что механизм формирования МС через ВЖД более ранний, следовательно, МС сложнее будет поддаваться коррекции, чем при развитии МС, индуцированного потерей чувствительности тканей к инсулину. Предлагаемая концепция формирования МС различными генетически обусловленными механизмами, компоненты которых определены в ходе исследования и доступны для клиничко-лабораторного изучения, позволяет дифференцировать природу возникновения МС и адекватно проводить лечебные мероприятия.

Выявлены независимые факторы, увеличивающие риск метаболических нарушений, связанные с изменением уровня ТГ и ХС ЛПНП (предсказательная ценность — 89,74%, AUC=0,968), что соответствует данным литературы о механизме нарушения липидного метаболизма. По мнению авторов [7, 14], это подтверждает данные литературы о нескольких патогенетических путях развития МС (через ВЖД и ИР), а также отражает, что на доклиническом этапе формирование МС менее точно диагностируют с помощью изменения OT, уровня глюкозы натощак и оценки ИР.

Выводы

Критерии Национальных клинических рекомендаций РФ по диагностике МС (2013) являются эффективными для донозологической диагностики и определения функционального напряжения при метаболически «здоровом» ожирении (AUC=0,971). Несмотря на то что метаболически «здоровое» ожирение характеризуется отсутствием клинической картины и существенных изменений лабораторных показателей по сравнению с референтным диапазоном, для пациентов с МЗФАО характерна умеренная степень жировой дегенерации печени. Поэтому при отсутствии клинических жалоб, отклонений в рутинных лабораторных показателях и компонентов МС у всех пациентов с АО необходимо оценивать стадию стеатоза печени.

Расчетные индексы демонстрируют большую точность в оценке ИР, чем уровень глюкозы и инсу-

лина натошак. Следует признать целесообразность применения индекса НОМА-IR для выявления пациентов с жировой дегенерацией печени [1].

При использовании ОТ для оценки метаболического здоровья выявлены гендерные различия диагностической точности модели ($AUC_{от_{муж}}=0,85$, $AUC_{от_{жен}}=0,65$), что подтверждает потребность поиска новых маркеров кардиоваскулярного риска. Результаты демонстрируют преимущество лабораторной характеристики пациентов с АО по сравнению с антропометрическими измерениями.

Эти данные подтверждают недостаточность оценки только антропометрических показателей ожирения и свидетельствуют о необходимости стандартизации критериев для определения метаболически «здорового» ожирения. Оценка метаболического профиля ожирения может помочь при определении стратегий вмешательства в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-1402. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
2. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, Li JT, Song LY, Peng H, Wen MM. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol*. 2016;16(4):578-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050733>. Accessed July, 23, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.008>
3. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;91(12):4753-4761. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0587>
4. Титов В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Клиническая медицина*. 2015;93(2):14-23. [Titov VN. The functional difference between visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes. *Klin med*. 2015;93(2):14-23. (In Russ.)].
5. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pollack P, Plodkowski R. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract*. 2016;22(3):1-203. <https://doi.org/10.4158/ep161365.gl>
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>
7. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2014;3(107):63-71. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Ott AV. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russ J Cardiol*. 2014;3(107):63-71. (In Russ.)].
8. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33:920-922. <https://doi.org/10.2333/dc09-1825>
9. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Национальные клинические рекомендации). М: Министерство здравоохранения России, 2013. Доступно по: [http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/Ссылка активна на 28.02.2018. \[Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom \(Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii\). M: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2013. \(In Russ.\)\].](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/Ссылка активна на 28.02.2018. [Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom (Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii). M: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2013. (In Russ.)].)
10. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумакова Г.А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132):7-13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, Chumakova GA. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol*. 2016;4(132):7-13. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4>
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
12. ESC/EAS Guidelines for the Management (2016). The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2016;37:2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
13. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10(183):1-8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-183>
14. Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):645-650. [Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):645-650. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650>

Поступила 28.02.2018

Оценка эффективности пинаверия бромидом в лечении абдоминального болевого синдрома у больных язвенным колитом в стадии ремиссии

Д.м.н., проф. С.А. АЛЕКСЕЕНКО¹, к.м.н. О.В. КРАПИВНАЯ^{2*}, к.м.н., доц. Н.В. КАЗАКЕВИЧ¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия; ²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО РЖД», Хабаровск, Россия

Цель исследования — оценить сенсомоторную функцию аноректальной области у больных язвенным колитом (ЯК) в стадии ремиссии с жалобами на абдоминальную боль (АБ) и изучить эффективность монотерапии пинаверия бромидом.

Материал и методы. Обследованы 32 пациента с ЯК и АБ. В группу сравнения включены 119 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и 23 здоровых добровольца. Участникам исследования провели аноректальную манометрию на аппарате PC Polygraf («Synectics Medical»), также было изучено качество жизни (SF-36). В течение 1 мес пациенты с ЯК и АБ ($n=22$) и СРК ($n=51$) получали лечение пинаверия бромидом в дозе 200 мг/сут. После завершения терапии у пациентов изучили клинические симптомы, манометрические показатели и уровень качества жизни.

Результаты. Ректальная податливость к растяжению баллоном и уровень максимально переносимого объема были достоверно ниже у пациентов двух групп, чем у здоровых лиц ($p<0,05$). Курсовой прием пинаверия бромидом способствовал уменьшению боли в животе, нормализации сенсомоторной аноректальной функции, повышению качества жизни у 72,7% больных ЯК с АБ и 94,1% больных СРК ($p=0,092$).

Заключение. У больных ЯК с АБ нарушена сенсомоторная аноректальная функция сопоставимо с таковыми изменениями при СРК ($p>0,017$). Терапия пинаверия бромидом у больных ЯК с АБ приводит к улучшению сенсомоторной аноректальной функции ($p<0,001$), уменьшению абдоминального болевого синдрома ($p<0,0001$), повышению качества жизни ($p<0,05$).

Ключевые слова: пинаверия бромид, сенсомоторная аноректальная функция, язвенный колит в ремиссии, абдоминальная боль.

The evaluation of the effectiveness of pinaverium bromide therapy for abdominal pain in the patients presenting with ulcerative colitis in remission

S.A. ALEXEENKO¹, O.V. KRAPIVNAIA^{2*}, N.V. KAZAKEVICH¹

¹State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university» Ministry of Healthcare of the Russia, Khabarovsk, Russia; ²Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Railroad clinical hospital, Open joint stock society «Russian Railways», Khabarovsk, Russia

The aim objective — of the present study was the evaluation of the sensorimotor anorectal function in the patients presenting with ulcerative colitis in remission who complained of abdominal pain (UC+AP) and the estimation of the efficacy of pinaverium bromide therapy.

Material and methods. The sensorimotor anorectal function (PC Polygraf, Synectics Medical) and health-related quality of life (HRQOL) were assessed at the baseline in 32 UC+AP patients, 119 patients with irritable bowel syndrome (IBS), and 23 healthy volunteers. Monotherapy with a daily dose of pinaverium bromide equivalent to 200 mg was carried out during four weeks in 22 UC+AP patients and 51 ones having IBS. The clinical symptoms, anorectal functions, and HRQOL (according to the SF-36 questionnaire) were estimated at the baseline and after four weeks of treatment.

Results. The rectal compliance and rectal maximal tolerable volume were significantly lower in the patients of the two study groups than the same characteristics in the healthy control subjects ($p<0.05$). The treatment with pinaverium bromide during 4 weeks resulted in the significant reduction of the abdominal pain intensity as well as the improvement of the sensorimotor anorectal function and HRQOL in 72.7% of the UC+AP patients and 94.1% of the IBS ones ($p=0,092$).

Conclusions. The sensorimotor anorectal dysfunction was not significantly different between UC+AP and IBS patients ($p>0.017$). Pinaverium bromide therapy reduced abdominal pain intensity in both the UC+AP and IBS patients; this improvement was associated with the increased rectal compliance and the rectal maximum tolerable volume ($p<0.001$). Moreover, this treatment improved HRQOL in UC+AP and IBS patients ($p<0.05$).

Keywords: pinaverium bromide, sensorimotor anorectal function, ulcerative colitis in remission, abdominal pain.

По данным литературы [1, 2], у 9—36% пациентов с язвенным колитом (ЯК) в стадии ремиссии выявляют симптомы, подобные таковым при синдроме раздраженного кишечника, наиболее частым из которых является абдоминальная боль (АБ). Возникновение болевого синдрома в животе у больных ЯК в стадии ремиссии объясняют разными причинами, в том числе висцеральной гиперчувствительностью.

Цель исследования — оценка сенсомоторной функции аноректальной области у больных ЯК в период ремиссии с жалобами на АБ и изучение эффективности монотерапии пинаверия бромидом.

Материал и методы

Обследованы 32 больных ЯК легкой и средней степени тяжести в период ремиссии с жалобами на АБ (ЯК—АБ). Ремиссия ЯК была определена следующим образом: уровень С-реактивного белка менее 6 мг/мл и отсутствие эндоскопических признаков воспаления (по данным колоноскопии, эндоскопический индекс Мейо, равный 0) [3]. Срок ремиссии ЯК составил от 7 мес до 22 лет. В группу сравнения включены 119 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), диагноз которым установлен согласно III Римским критериям [4], и 23 здоровых добровольца без гастроинтестинальных симптомов. Пациентам с ЯК—АБ ($n=32$), СРК ($n=119$) и здоровым добровольцам ($n=23$) провели аноректальную манометрию на аппаратном устройстве РС Polygraf («Synectics Medical») и изучили их качество жизни (SF-36, Health Status Survey). В течение 1 мес пациенты с ЯК—АБ ($n=22$) и СРК ($n=51$) получали лечение пинаверия бромидом 200 мг/сут.

После завершения лечения у пациентов изучили клинические симптомы, манометрические показатели и уровень качества жизни.

Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($X \pm m_x$). Для оценки статистической значимости наблюдаемых различий использовали t -критерий Стьюдента. В случае повторных измерений применяли парный критерий Стьюдента. Качественные переменные сравнивали с использованием χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали достоверными в случае сравнения двух групп при $p < 0,05$, трех групп при $p < 0,017$.

Результаты

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических и демографических показателей участников исследования приведена в табл. 1.

Не отмечено статистически значимых различий между пациентами с ЯК—АБ, СРК и здоровыми добровольцами по полу и возрасту ($p > 0,017$). Уровень качества жизни у больных ЯК—АБ и пациентов с СРК был достоверно ниже, чем здоровых лиц ($p < 0,0001$). Причем итоговый индекс физического здоровья SF-36-профиля у больных ЯК—АБ оказался статистически значимо ниже соответствующего показателя у больных с СРК ($p < 0,0001$).

В табл. 2 показаны результаты аноректальной манометрии у больных ЯК—АБ, СРК и здоровых добровольцев.

Не выявлено достоверных различий в уровне базального давления наружного анального сфинктера у

Таблица 1. Клинико-анамнестические и демографические показатели участников исследования

Показатель	ЯК—АБ ($n=32$)	СРК ($n=119$)	Здоровые ($n=23$)	p
Средний возраст, годы ($X \pm m_x$)	38,9 \pm 1,4	36,8 \pm 1,8	37,5 \pm 2,2	$p_{1-2-3} > 0,017$
Пол, женщины/ мужчины, абс.	30/2	103/16	22/1	$p_{1-2-3} > 0,017$
СРК с запором / без запора, абс.	—	70/49	—	
Итоговый индекс физического здоровья по SF-36, баллы ($X \pm m_x$)	31,7 \pm 3,6	45,5 \pm 0,9	53,9 \pm 1,5	$p_{1-3, 1-2, 2-3} < 0,0001$
Итоговый индекс психического здоровья по SF-36, баллы ($X \pm m_x$)	38,1 \pm 4,4	36,7 \pm 1,1	51,8 \pm 1,5	$p_{1-2} > 0,017$ $p_{1-3, 2-3} < 0,014$

Таблица 2. Основные показатели сенсомоторной функции аноректальной области в двух группах больных и группе здоровых добровольцев

Показатель	ЯК—АБ ($n=32$)	СРК ($n=119$)	Здоровые ($n=23$)	p
Базальное давление в области наружного анального сфинктера, мм рт.ст.	35,2 \pm 7,8	47,5 \pm 2,3	37,2 \pm 1,6	$p_{1-2-3} > 0,017$
Порог первого ощущения растяжения, мл	46,5 \pm 6,1	41,7 \pm 3,1	27,4 \pm 5,2	$p_{1-2-3} > 0,017$
Максимально переносимое ощущение, мл	160,0 \pm 20,0	199,2 \pm 9,5	280,5 \pm 22,3	$p_{1-2} > 0,017$ $p_{1-3, 2-3} < 0,004$
Ректальная податливость к баллонному растяжению, мл/мм рт.ст.	7,0 \pm 1,7	6,1 \pm 0,3	13,0 \pm 2,0	$p_{1-2, 1-3} > 0,017$ $p_{2-3} < 0,0001$

Таблица 3. Динамическая оценка основных манометрических аноректальных показателей у больных ЯК—АБ и СРК с клиническим улучшением

Показатель	ЯК—АБ (n=16)			СРК (n=48)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Максимально переносимое ощущение, мл	155,0±22,0	172,5±20,0	<0,001	124,0±12,2	172,0±10,2	<0,001
Податливость к растяжению, мл/мм рт.ст.	8,7±1,7	11,9±1,2	<0,001	5,4±0,2	11,4±1,6	<0,001

больных ЯК—АБ, СРК и здоровых лиц ($p>0,017$). У пациентов обеих групп порог первого ощущения растяжения возникал при большем объеме баллона, чем у здоровых добровольцев, но различия не были достоверными ($p>0,017$). Ректальная податливость к баллонному растяжению оказалась ниже у больных двух групп, чем здоровых лиц, но у пациентов с СРК различия достигали статистической значимости ($p<0,0001$), а у пациентов с ЯК—АБ различия находились на уровне статистической тенденции ($p=0,026$). Максимально переносимое ощущение появилось у пациентов обеих групп при достоверно более низком объеме баллона, чем здоровых добровольцев ($p<0,004$). Статистически значимых различий в уровне ректальной податливости и максимально переносимого объема между пациентами двух групп не отмечено ($p>0,017$).

Через 1 мес лечения пинаверия бромидом у 16 (72,7%) больных ЯК—АБ и 48 (94,1%) больных с СРК отмечен положительный эффект в виде купирования абдоминального болевого синдрома. Различия в клинической эффективности монотерапии пинаверия бромидом между группами оказались статистически незначимы ($p=0,092$, точный критерий Фишера). У пациентов с улучшением отмечалось достоверное повышение итоговых индексов качества жизни SF-36-профиля ($p<0,05$). У больных обеих групп с положительной клинической динамикой наблюдалось улучшение сенсомоторной аноректальной функции (табл. 3).

Уровень максимально переносимого объема достоверно повысился у пациентов обеих групп. У больных с СРК—ЯК наблюдалось значимое улучшение ректальной податливости к баллонному растяжению. Причем после лечения различия в ректальной податливости между больными обеих групп и здоровыми лицами оказались статистически незначимы ($p>0,05$).

Таким образом, положительный эффект симптоматической терапии подтверждал функциональный генез АБ у больных ЯК в стадии ремиссии.

Обсуждение

У пациентов с ЯК в стадии ремиссии могут наблюдаться симптомы, соответствующие Римским критериям СРК [5]. Появление СРК-подобных симптомов при ЯК представляет собой источник значительного стресса для пациентов и ухудшает их качество жизни [6]. Согласно результатам проведен-

ного исследования, итоговый индекс физического здоровья SF-36 у больных ЯК в период ремиссии с жалобами на АБ оказался достоверно ниже, чем у пациентов с СРК и здоровых лиц ($p<0,0001$).

Единое представление о причинах развития СРК-подобных симптомов у пациентов с ЯК в период ремиссии отсутствует [5]. Одной из причин может быть висцеральная гиперчувствительность [5]. По данным проведенного нами исследования, нарушения сенсомоторной функции прямой кишки у больных ЯК—АБ оказались аналогичны манометрическим изменениям, выявленным у больных с СРК. В современных рекомендациях спазмолитики указаны как препараты первой линии для лечения любого варианта СРК, так как способны устранять спастическую боль в животе [4]. По нашим данным, миотропный спазмолитик пинаверия бромид одинаково эффективен у больных ЯК—АБ и СРК. При проведении аноректальной манометрии нами установлены механизмы положительного влияния пинаверия бромида на клиническую симптоматику. У пациентов обеих групп отмечено достоверное повышение податливости прямой кишки к растяжению и увеличению максимально переносимого объема. По мнению М. Kanazawa и соавт. [7], на фоне приема спазмолитиков происходит восстановление адаптации кишки к внутрипросветному содержанию, что приводит к снижению афферентной передачи болевых импульсов в ЦНС и в конечном итоге уменьшению болевого синдрома в животе.

Заключение

У больных ЯК с абдоминальным болевым синдромом в стадии ремиссии отмечаются нарушения сенсомоторной аноректальной функции в виде сниженной ректальной податливости к баллонному растяжению и низкого уровня максимально переносимого объема, сопоставимые с таковыми изменениями при СРК ($p>0,017$). Курсовой прием пинаверия бромида у больных ЯК в стадии ремиссии с жалобами на АБ улучшает сенсомоторную функцию аноректальной области ($p<0,001$) и приводит к достоверному уменьшению абдоминального болевого синдрома ($p<0,0001$), что сопровождается повышением уровня качества жизни ($p<0,05$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee AD, Spiegel BM, Hays RD, Melmed GY, Bolus R, Khanna D, Khanna PP, Chang L. Gastrointestinal symptom severity in irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(5):e13003. <https://doi.org/10.1111/nmo.13003>
2. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1474-1482. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.260>
3. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1660-1666. <https://doi.org/10.1002/ibd.20520>
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1480-1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>
5. Quigley EMM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2016;9(2):199-212. <https://doi.org/10.1177/1756283X15621230>
6. Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Moum B. Coexisting irritable bowel-like symptoms in inflammatory bowel disease in remission is associated with impaired social functioning and increased bodily pain. *Gastroenterol Nurs.* 2014;37(4):280-287. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000055>
7. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(3):119-121. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x>

Поступила 12.04.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro20187221>

Современные таргетные препараты в терапии метастатического рака прямой кишки

К.м.н. Д.А. АНДРЕЕВ*, д.м.н., проф. А.А. ЗАВ'ЯЛОВ, д.м.н., проф. К.А. КОКУШКИН, д.м.н., проф. М.В. ДАВЫДОВСКАЯ

ГБУ Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Заболеваемость и смертность, связанные с колоректальным раком (КРР), в мире остаются высокими. В последние годы для лечения диссеминированных форм все чаще применяют таргетные препараты направленного действия на молекулы-мишени в опухолевых клетках. Использование таргетной терапии позволило в отдельных случаях добиться увеличения выживаемости пациентов с метастатическим КРР до 20—29 мес. Режимы FOLFIRI/FOLFOX или CAPIRI/CAPOX по-прежнему являются основой для лечения КРР. Таргетные препараты, такие как ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста, входят в комбинированные схемы лечения на основе химиотерапевтических режимов и представляются перспективными с точки зрения эффективности и безопасности. В обзоре рассмотрены результаты ключевых клинических исследований современных таргетных препаратов для лечения метастатического КРР. Следует отметить, что применение данной терапии не всегда улучшает прогноз у всех пациентов. Необходима дальнейшая разработка подходов пациент-ориентированной медицины с учетом прогностических маркеров индивидуальной чувствительности опухоли к лечению.

Ключевые слова: таргетная терапия, метастатический рак прямой кишки, клинические исследования, пациент-ориентированная медицина.

The application of the modern targeted medications for the treatment of metastatic rectal cancer

D.A. ANDREEV, A.A. ZAV'YALOV, K.A. KOKUSHKIN, M.V. DAVYDOVSKAYA

Research and Practical Centre for Clinical Investigations and Evaluation of Medical Technologies, Moscow Health Department, Moscow, Russia

The colorectal cancer (CRC) morbidity and mortality remain at the unacceptably high level all over the world. During the recent years, an increasingly more cases of its disseminated form have been treated with the use of the targeted medications displaying the directional action on the preselected specific molecular structures in the tumour cells. The use of targeted therapy made it possible to achieve in certain cases an increase of the survival rate among the patients with metastatic CRC up to 20—29 months. The FOLFIRI/FOLFOX and CAPIRI/CAPOX regimens provide, as before, the backbone for the management of CRC. The targeted agents, such as inhibitors of the receptors of epidermal growth factor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF), are currently included into the programs for the combined chemotherapy-based treatment of the condition in question. Such approaches are considered to be very promising from the standpoint of effectiveness and safety of the treatment of CRC. The overview of the literature publications is focused on the results of the most important clinical studies with the application of the currently available up-to-date targeted medications for the management of metastatic colorectal cancer. It should be emphasized, however, that this therapeutic modality does not always improve the prognosis for all the patients. Further investigations are needed to develop the novel approaches for the personalized cancer therapy with the use of the modern targeted medications taking into consideration the prognostic markers of individual responsiveness of the tumours to the treatment.

Keywords: targeted therapy, metastatic colorectal cancer, clinical studies, personalized cancer therapy.

Колоректальный рак (КРР; рак прямой и ободочной кишок) занимает 3-е место (9,7%) в структуре диагностируемых случаев рака в мире. В 2012 г. во всем мире КРР был диагностирован у 1,36 млн человек, зарегистрировано 600 тыс. случаев смерти от этого заболевания [1]. В РФ в 2016 г. абсолютное число впервые установленных диагнозов КРР, ректосигмоидного соединения и ануса составило 14 621

и 14 655 случаев среди мужчин и женщин соответственно. Стандартизованный показатель смертности от этой группы заболеваний для населения России в целом был 5,93 на 100 тыс. человек (8,4 и 4,55 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно) [2].

В последние десятилетия лечение КРР значительно изменилось. Высокая актуальность проблемы способствовала появлению новых подходов к

Таблица 1. Таргетные препараты для лечения метастатического КРП, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейским медицинским агентством (EMA) и зарегистрированные в Российской Федерации [4]

Препарат	Группа	Мишень	Показание/ линия терапии	Режимы	Биомаркер
Рамуцирумаб	мАТ	VEGFR2	2	FOLFIRI	Нет
Афлиберцепт	Связанные АТ	VEGF- лиганды	2	FOLFIRI	Нет
Бевацизумаб	мАТ	VEGF-A	1; 2	IFL, FOLFOX /FOLFIRI	Нет
Регорафениб	Мультикиназный ингибитор	VEGF, TIE2	3	Лучшая поддерживающая терапия	Нет
Цетуксимаб	мАТ	EGFR	1; 2	FOLFIRI, монотерапия	RAS-дикий тип
Панитумумаб	мАТ	EGFR	2	FOLFOX/монотерапия	RAS-дикий тип

ведению пациентов. Хирургические методы дополнились эффективными подходами химиолучевой терапии, появились таргетные препараты, применяющиеся в основном для комбинированной терапии распространенных метастатических форм рака [3]. Приблизительно у 30% пациентов первично диагностируют метастатический КРП, что требует применения системной противоопухолевой терапии. Кроме того, у 40–50% пациентов отмечают регионарный рецидив заболевания после хирургической резекции или появление метастазов, наиболее часто в печени, легких и по брюшине [4]. Основой лечения первичного и вторичного метастатического КРП по-прежнему остается использование химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином или капецитабина (режимы FOLFIRI/FOLFOX или CAPIRI/CAPOX). В период, когда применение 5-фторурацила и лейковорина предоставляло единственную возможность для лечения, выживаемость пациентов с КРП составляла 10–12 мес. С началом использования иринотекана выживаемость достигла 18 мес, а с включением таргетных препаратов — 20–29 мес [4].

В настоящее время накапливается все больше знаний о механизмах роста опухолей, диссеминации раковых клеток, что способствует широкому применению таргетных препаратов в комбинированном лечении метастатического КРП [5]. Таргетная терапия блокирует рост опухоли путем взаимодействия со специфическими молекулами-мишенями, участвующими в канцерогенезе. Предполагают, что за счет направленного действия эти препараты обладают меньшей токсичностью по отношению к нормальным клеткам. Однако их эффективному действию в ряде случаев препятствуют генетические мутации в опухолевых клетках. Перед началом терапии чрезвычайно важно обнаружить мутации, определяющие чувствительность опухоли к проводимому лечению.

Существуют две категории таргетных препаратов: маленькие молекулы (название заканчивается на «-nib») и моноклональные антитела (название заканчивается на «-tab»). Эти две группы разделяются далее на ингибиторы сигнальных путей (иматиниб, трастузумаб, цетуксимаб) и ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, сунитиниб) [6]. Исследования III фазы показывают лучшую общую выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у пациентов с метастатическим раком, получающих ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в комбинированных схемах [7–9]. В **табл. 1** приведены зарегистрированные таргетные препараты для лечения метастатического КРП. Остается нерешенным вопрос, касающийся преимуществ и недостатков отдельных схем лечения с их использованием. Обзор посвящен современным таргетным препаратам, предназначенным для лечения метастатического КРП. Примеры ключевых клинических исследований представлены в **табл. 2**.

Таргетные препараты, воздействующие на опухолевый ангиогенез

Рамуцирумаб — рекомбинантные антитела человека против VEGF-2 [10, 11], которые были одобрены FDA и EMA для лечения метастатического КРП в комбинации с режимом FOLFIRI при прогрессировании во время или после терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидинами. Рамуцирумаб был одобрен по результатам опорного международного рандомизированного сравнительного исследования рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI и режимом FOLFIRI без рамуцирумаба (в комбинации с плацебо). В исследование были включены 1072 пациента (с рандомизацией по 536 человек в каждую из групп) с общим самочувствием по шкале ECOG 0–1 и прогрессированием заболевания в течение 6 мес после первой линии терапии. Циклы терапии повторяли каждые 2 нед. Основной

Таблица 2. Примеры ключевых клинических исследований таргетных препаратов в лечении метастатического КРР (адаптировано по Y. Ohhara и соавт. [41])

Исследование	Режим	n	ВБП, мес	ОВ, мес	ЧОО, %
Рамуцирумаб					
RAISE	FOLFIRI+рамуцирумаб	536	5,7	13,3	13,4
Афлиберцепт					
VELOUR	FOLFIRI+афлиберцепт	612	6,9	13,5	19,8
Бевацизумаб					
<i>Первая линия</i>					
AVEX	Капецитабин+бевацизумаб	140	9,1	20,7	19,3
TRIBE	FOLFOXIRI+бевацизумаб	252	12,1	31,0	65,1
SOFT	SOX+бевацизумаб	256	11,7	29,6	61,5
CAIRO2	СареОХ+бевацизумаб	378	10,7	20,3	50
TREE-1/2	FOLFOX+бевацизумаб	71	9,9	26,1	52
NO16966	FOLFOX/СареОХ+бевацизумаб	699	9,4	21,3	38
BICC-C	FOLFIRI+бевацизумаб	57	11,2	28,0	57,9
AVF2017g	IFL+бевацизумаб	402	10,6	20,3	44,8
<i>Вторая линия или терапия спасения</i>					
C-TASK FORCE	TAS102+бевацизумаб	25	5,6	11,2	4,0
ML18147	Химиотерапия+бевацизумаб	410	5,7	11,2	5,4
E3200	FOLFOX+бевацизумаб	286	7,3	12,9	22,7
Регорафениб					
CORRECT	Регорафениб	505	1,9	6,4	1,0
Цетуксимаб (KRAS дикого типа)					
<i>Первая линия</i>					
NORDIC-VII	FLOX+цетуксимаб	97	7,9	20,1	46
COIN	FOLFOX/СареОХ+цетуксимаб	362	8,6	17,0	64
OPUS	FOLFOX+цетуксимаб	159	8,3	22,8	57
CRYSTAL	FOLFIRI+цетуксимаб	316	9,9	23,5	57,3
<i>Вторая линия или терапия спасения</i>					
CO.17	Цетуксимаб	117	3,7	9,5	13
Панитумумаб (KRAS дикого типа)					
<i>Первая линия</i>					
PRIME	FOLFOX+панитумумаб	325	9,6	23,9	55
<i>Вторая линия или терапия спасения</i>					
Исследование 20050181	FOLFIRI+панитумумаб	303	6,7	14,5	36
PICCOLO	Иринотекан+панитумумаб	230	5,5	10,4	34
Исследование 20020408	Панитумумаб	124	12,3 нед	8,1	17

Примечание. ЧОО — частота объективного ответа; IFL — болюс 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан; FOLFIRI — болюс и инфузии 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан; FOLFOX — болюс и инфузии 5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин; СареОХ — капецитабин/оксалиплатин; SOX — S-1 (тегафур/гимерацил/отерацил)/оксалиплатин; FOLFOXIRI — инфузии 5-фторурацил/лейковорин/иринотекан/оксалиплатин; FLOX — 5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин.

конечной точкой исследования была общая выживаемость, вторичной — выживаемость без прогрессирования. Стратификацию проводили по географическому региону, наличию мутации KRAS, периоду времени до прогрессирования после терапии первой линии (менее 6 мес по сравнению с 6 мес и более). В данном исследовании было продемонстрировано, что общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) достоверно выше в группе пациентов, получавших рамуцирумаб. Медиана ОВ в группе на рамуцирумабе составила 13,3 мес (95% ДИ 12,4—14,5) по сравнению с 11,7 мес (95% ДИ 10,8—12,7) в группе без рамуцирумаба (ОР=0,85; 95% ДИ 0,73—0,98) ($p=0,022$). Медиана ВБП на рамуцирумабе была 5,7 мес (95% ДИ

5,5—6,2), а в группе без рамуцирумаба — 4,5 мес (95% ДИ 4,2—5,4; ОР=0,79; 95% ДИ 0,70—0,90) ($p<0,001$). В рамках исследования были зарегистрированы следующие нежелательные явления: диарея, артериальная гипертензия, повышенная утомляемость. Профиль безопасности препарата соответствовал спектру нежелательных явлений, выявленных ранее при регистрации рамуцирумаба для других показаний.

Афлиберцепт — химерный протеин, состоящий из молекул экстрацеллюлярных доменов рецепторов VEGF человека, связанных с Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 [12, 13]. Препарат зарегистрирован FDA для терапии метастатического КРР в комбинации с режимом FOLFIRI. Назначение ком-

бинированной схемы показано пациентам с резистентностью или прогрессированием на режимах с включением оксалиплатина. В регистрационное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы VELOUR были включены 1226 пациентов, у которых отмечались резистентность или прогрессирование в течение 6 мес на химиотерапии, содержащей оксалиплатин с или без бевацизумаба. Рандомизацию проводили 1:1 по группам пациентов, получавших афлиберцепт ($n=612$) или плацебо ($n=614$) плюс режим FOLFIRI. В исследовании продемонстрировано, что применение комбинации афлиберцепта с режимом FOLFIRI приводит к статистически значимому улучшению медианы ОВ по сравнению с комбинацией FOLFIRI плюс плацебо — 13,5 мес (95% ДИ 12,52—14,95) и 12,06 мес (95% ДИ 11,07—13,08) соответственно; ОР=0,817; 95% ДИ 0,714—0,935 ($p=0,0032$). Медиана ВБП в группе получавших афлиберцепт составила 6,90 мес (95% ДИ 6,51—7,20), а в группе больных, получавших FOLFIRI в комбинации с плацебо, — 4,67 мес (95% ДИ 4,21—5,36; ОР=0,758; 95% ДИ 0,661—0,869) ($p=0,00007$). Эффективность препарата и профиль безопасности сохранялись при анализе, проведенном с учетом демографических и исходных характеристик рандомизации, независимо от наличия или отсутствия предшествующей терапии бевацизумабом [14].

Бевацизумаб — рекомбинантные гуманизированные IgG-1 антитела против растворимого VEGF-A, которые с высокой аффинностью связываются с молекулой-мишенью и блокируют патологические молекулярные пути, предотвращая связывание VEGF-A с соответствующим рецептором [15]. Препарат одобрен FDA для лечения распространенного или метастатического КРП на основании трех базовых исследований.

В первом опорном исследовании AVF2107g III фазы с участием 813 пациентов (см. табл. 2) было продемонстрировано, что IFL в комбинации с бевацизумабом обладает преимуществом по сравнению с режимом IFL без бевацизумаба [7]. В этом исследовании у пациентов, получавших бевацизумаб, медиана ОВ составила 20,3 мес, а у не получавших — 15,6 мес (ОР=0,66; $p<0,001$). В группе больных, получавших бевацизумаб, по сравнению с группой без бевацизумаба статистически значимо улучшалась медиана ВБП (10,6 и 6,2 мес соответственно; ОР=0,54; $p<0,001$). Во втором опорном рандомизированном открытом исследовании E3200 с участием 829 пациентов было показано, что медиана выживаемости в группе лиц, получавших FOLFOX 4 в комбинации с бевацизумабом, во второй линии терапии (после лечения иринотеканом \pm 5ФУ) оказывалась статистически значимо выше по сравнению с груп-

пой пациентов на FOLFOX 4 без бевацизумаба (медиана ОВ 13,0 мес по сравнению с 10,8 мес; ОР=0,75, 95% ДИ 0,63—0,89; $p=0,001$) [16]. Следует обратить внимание на то, что в этом исследовании бевацизумаб не применялся в первой линии, а доза препарата была выше (10 мг/кг). В третьем исследовании с участием 339 пациентов с прогрессированием метастатического КРП после применения обоих режимов, включающих иринотекан и оксалиплатин, изучалась эффективность бевацизумаба в комбинации с режимом 5ФУ/лейковорин. Частота общего ответа составила 1% (95% ДИ 0—5,5%) [17]. В четвертом опорном исследовании III фазы ML18147 с участием 820 пациентов было показано, что применение бевацизумаба во второй линии терапии после прогрессирования на режимах, содержащих бевацизумаб в первой линии терапии, приводит к лучшей ОВ (11,2 и 9,8 мес соответственно; ОР=0,81; 95% ДИ 0,69—0,94; $p=0,0062$) и ВБП (5,7 и 4,1 мес соответственно, ОР=0,68; 95% ДИ 0,59—0,78; $p<0,0001$) по сравнению с режимами без бевацизумаба [18].

В большом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (NO 16966) с участием 1401 пациента с метастатическим КРП изучали эффективность бевацизумаба в комбинации с режимами химиотерапии на основе оксалиплатина. Сравнивали режим CapeOx плюс бевацизумаб с режимом CapeOx плюс плацебо, а также FOLFOX-4 плюс бевацизумаб с FOLFOX-4 плюс плацебо. Оказалось, что добавление бевацизумаба к режиму на основе оксалиплатина сопровождается статистически значимым улучшением медианы ВБП (9,4 и 8 мес соответственно, ОР=0,83; $p=0,0023$) [19, 20].

Эффективность режима FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом в первой линии оценивали в исследовании TRIBE с участием 508 пациентов с метастатическим КРП [21]. Больных рандомизировали в группы лиц, получающих FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом и FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом. В группе FOLFOXIRI не отмечали улучшения ОВ (31 мес по сравнению с 25,8 мес, ОР=0,83, $p=0,125$). Однако в группе FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом по сравнению с FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом отмечали лучшие показатели ВБП (12,1 мес по сравнению с 9,7 мес, ОР=0,77; $p=0,006$) и частоты ответа (65% по сравнению с 53%, ОШ=1,64; $p=0,006$) [21].

В недавно завершеном рандомизированном исследовании III фазы PRODIGE 9 с участием 491 пациента проводили анализ возможности применения бевацизумаба в периоды между курсами химиотерапии. Сравнивали продолжительность периода, в который был достигнут контроль над опухолью в процессе поддерживающей терапии бевацизума-

бом и без таковой в промежутках между химиотерапией после 12 циклов индукционной химиотерапии фторурацилом, лейковорином, иринотеканом и бевацизумабом. Авторы [22] пришли к выводу, что поддерживающая терапия бевацизумабом между курсами химиотерапии не приводит к улучшению ОВ и ВБП.

В настоящее время сохраняются противоречия в мнениях о необходимости использования бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на индукционное лечение. Однако в клиническом исследовании CAIRO3 (NCT00442637) с участием 558 пациентов показана лучшая ВБП у пациентов, получавших CAPOX-В, а затем комбинацию капецитабин и бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии по сравнению с группой без бевацизумаба в поддерживающем режиме (11,7 и 8,5 мес соответственно, ОР=0,67, 95% ДИ 0,56–0,81; $p < 0,0001$) [23]. В европейских рекомендациях ESMO продолжение поддерживающей терапии комбинацией 5ФУ и бевацизумаб определяется как приемлемая стратегия терапии пациентов [24].

Ингибитор нескольких протеинкиназ

Регорафениб — мультикиназный ингибитор, блокирующий активность нескольких протеинкиназ рецепторов [25]. В международном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CORRECT изучали эффективность регорафениба после прогрессирования на стандартных схемах лечения. Пациенты были рандомизированы в группы лиц, получавших лучшую поддерживающую терапию и регорафениб или лучшую поддерживающую терапию и плацебо. Лучшая ОВ была зарегистрирована у пациентов, получавших регорафениб (6,4 мес по сравнению с 5 мес; ОР=0,77; 95% ДИ 0,64–0,94; $p=0,005$) [26]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CONCUR, проведенном с включением азиатской популяции пациентов, также было показано, что применение регорафениба в сочетании с лучшей поддерживающей терапией сопровождается лучшей общей выживаемостью по сравнению с плацебо плюс лучшая поддерживающая терапия (ОР=0,55; 95% ДИ 0,40–0,77), медиана ОВ составила 8,8 мес (95% ДИ 7,3–9,8) по сравнению с 6,3 мес (95% ДИ 4,8–7,6; $p=0,00016$) [27]. В наблюдательном когортном исследовании REBECCA (NCT02310477) проводили полный анализ данных по 654 пациентам с метастатическим КРР, лечившимся регорафенибом в повседневной клинической практике [28]. Медиана выживаемости пациентов составила 5,6 мес. В прогностической модели были идентифицированы подгруппы пациентов, получивших максимальную

и минимальную пользу от лечения регорафенибом. Авторы пришли к выводу, что выявленный профиль эффективности и безопасности регорафениба сопоставим с таковым, который зарегистрирован в рандомизированных исследованиях [28].

Интересны результаты исследования эффективности и безопасности применения регорафениба в комбинированных режимах с химиотерапией [29]. В исследование включили 100 пациентов с метастатическим КРР, получавших регорафениб или регорафениб в сочетании с другими химиопрепаратами. Первичной конечной точкой была ОВ; 39 пациентов исключили из анализа в связи несоблюдением условий протокола. Всего 34 пациента получали регорафениб в комбинации с химиотерапией, а 27 — регорафениб в монотерапии. Медиана ОВ оказалась выше в группе пациентов, получавших комбинированное лечение (20,9 мес по сравнению с 10,3 мес; $p=0,015$) [29].

Таргетные препараты, воздействующие на рецептор эпидермального фактора роста

Применение таргетных препаратов, мишенью которых является EGFR, — рекомендуемая стратегия лекарственной терапии метастатического КРР. Этот вид терапии обеспечивает высокий ответ и более длительную выживаемость [30, 31]. Поскольку онкогенная роль EGFR заключается в контроле важных клеточных функций, таких как дифференцировка, пролиферация и выживаемость, то эта молекула была выбрана мишенью для действия противораковой терапии [32]. Тем не менее ингибирование этого центрального молекулярного пути становится эффективным только в том случае, если эффекторы не подвержены действию активирующих мутаций. Один из основных эффекторов рецептора EGFR представляет собой ГТФазу KRAS, контролирующую жизненно важный внутриклеточный сигнальный путь с участием митогенактивируемой протеинкиназы. Геномные мутации в локусе гена KRAS обуславливают постоянную активацию этого молекулярного пути независимо от внеклеточных факторов, включая рецепторы EGFR. Таким образом, при наличии активирующей мутации KRAS ингибирование рецепторов EGFR не приносит ожидаемых результатов. Следовательно, необходимо определять KRAS мутации у пациентов и исключать пациентов с мутациями в гене KRAS из программ лечения препаратами, воздействующими на рецепторы EGFR [33].

Цетуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела (мышь/человека) [34]. FDA первоначально одобрило цетуксимаб в монотерапии для лечения метастатических колоректальных опухолей без мутаций KRAS, экспрессирующих ре-

цепторы эпидермального фактора роста, после неудачи лечения иринотекан- и оксалиплатин-содержащими режимами или у пациентов с непереносимостью режимов на основе иринотекана. Также одобрено применение цетуксимаба в комбинации с иринотеканом для лечения метастатических колоректальных опухолей, экспрессирующих рецепторы эпидермального фактора роста, у пациентов с нечувствительностью к режимам на основе иринотекана. Решение о регистрации принято на основании данных о частоте объективного ответа, так как отсутствуют данные, демонстрирующие улучшение выживаемости. В ключевом исследовании FIRE-3, сравнившем комбинацию FOLFIRI и цетуксимаб с комбинацией FOLFIRI и бевацизумаб в качестве первой линии терапии пациентов с метастатическим КРР, было рандомизировано 592 пациента без мутаций в экзоне 2 KRAS [35]. Различий в медиане ВБП между двумя группами не выявлено, однако показатели общей выживаемости между группами отличались — 28,7 мес (95% ДИ 24,0—36,6) и 25 мес (95% ДИ 22,7—27,6) в группе цетуксимаба и бевацизумаба соответственно). Показатели объективного ответа, медиана глубины ответа и частота раннего уменьшения объема опухоли также были статистически значимо лучше в группе комбинации FOLFIRI и цетуксимаба по сравнению с группой комбинации FOLFIRI и бевацизумаба [35]. В других исследованиях, таких как OPUS и CRYSTAL, также были продемонстрированы отдельные преимущества включения в схемы лечения цетуксимаба (см. табл. 2). Антитела к рецепторам эпидермального фактора роста хорошо переносятся больными. Наиболее частые нежелательные явления включают кожные реакции, эритему, зуд и изменения структуры ногтей. В случае тяжелой непереносимости лечение препаратом рекомендуют прекратить.

Панитумумаб — полностью гуманизированные моноклональные антитела к рецепторам EGFR [36]. Эффективность панитумумаба подтверждена исследованием PRIME с участием 1183 пациентов, результаты которого показали, что в группе пациентов с KRAS в опухолевых клетках дикого типа применение комбинации панитумумаб и FOLFOX-4 в первой линии терапии улучшает медиану ВБП по сравнению с режимом FOLFOX-4 без панитумумаба (9,6 и 8,0 мес соответственно; ОР=0,80, 95% ДИ 0,66—0,97; $p=0,002$) [37]. Однако статистически значимых различий в показателях ОБ и частоты ответа между группами FOLFOX-4 в комбинации с панитумумабом и FOLFOX-4 без панитумумаба показано не было (ОБ — 23,9 и 19,7 мес, ОР=0,83; $p=0,072$; частота ответа — 55 и 48% соответственно, ОШ=1,35; $p=0,068$).

Во второй линии панитумумаб в комбинации с химиотерапией или в качестве терапии спасения оценивали в исследованиях III фазы 20050181 и исследовании PICCOLO. В первом случае сравнивали FOLFIRI в комбинации с панитумумабом и только FOLFIRI [38]. В популяции пациентов без мутации KRAS включение панитумумаба приводило к улучшению ВБП по сравнению с группой пациентов, получавших только FOLFIRI (6,7 и 4,9 мес; ОР=0,82; $p=0,023$). При этом улучшение в ОБ зарегистрировано не было. Во втором случае в исследовании PICCOLO сравнивали панитумумаб в комбинации с иринотеканом и иринотекан без панитумумаба, применяемые в качестве терапии спасения у пациентов с резистентностью к терапии фторурацилом [39]. У пациентов, получавших комбинацию иринотекан плюс панитумумаб, отмечались более длительная ВБП (5,5 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,78; $p=0,015$) и более высокая частота ответа (34% по сравнению с 12%; ОШ=4,12; $p<0,0001$). Однако статистически значимых различий в ОБ не выявлялось.

В открытом сравнительном исследовании III фазы панитумумаб не уступал цетуксимабу при лечении метастатического КРР, нечувствительного к химиотерапии. Медиана ОБ составила 10,4 мес (95% ДИ 9,4—11,6) на панитумумабе и 10 мес (95% ДИ 9,3—11,0) на цетуксимабе (ОР=0,97, 95% ДИ 0,84—1,11) [40]. Лечение препаратом приводит к полному или почти полному ответу при применении с неoadъювантной конкурентной лучевой терапией у пациентов с KRAS дикого типа. Профили безопасности панитумумаба и цетуксимаба мало отличаются.

Новые таргетные препараты в терапии колоректального рака. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора EGFR

Мишенью действия эрлотиниба и gefитиниба является внутриклеточный домен тирозинкиназного рецептора. Терапия ингибиторами тирозинкиназы (gefитиниб) в комбинации с химиотерапией по результатам исследований II фазы оказалась неэффективной при КРР. Однако в исследовании III фазы DREAM было показано, что присоединение эрлотиниба к поддерживающей терапии бевацизумабом после индукционной терапии бевацизумабом в комбинации с FOLFOX или XELOX (оксалиплатин, капецитабин), или FOLFIRI приводит к статистически значимому улучшению ВБП (5,8 мес по сравнению с 4,6 мес; ОР=0,73; 95 ДИ 0,59—0,91; $p=0,005$) [42]. В настоящее время продолжается рандомизированное исследование II фазы эффективности применения комбинации эрлотиниба и панитумумаба в со-

четании или без химиотерапии на основе иринотека-на (NCT00940316) с участием 96 пациентов [43].

Ингибиторы BRAF

Мутация V600E в BRAF наблюдается приблизительно в 5—9% случаев КРР и может быть заблокирована **вемурафенибом**. Тем не менее значение вемурафениба в лечении КРР остается неизученным. После положительных результатов доклинических испытаний было проведено несколько клинических исследований. Эффективность комбинации вемурафениба и панитумумаба изучалась у пациентов с метастатическим КРР с BRAF-мутацией. Регрессия опухоли наблюдалась у 8 из 15 пациентов [44]. В настоящий момент продолжается исследование II фазы (NCT02164916) с целью установления эффективности таких схем, как иринотекан и цетуксимаб с включением или без включения вемурафениба, у пациентов с прогрессированием на одной или двух линиях химиотерапии [45].

Ингибитор киназы митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК)

Селуметиниб относят к небольшим блокирующим молекулам, мишенью которых является киназа МЕК. В многоцентровом открытом исследовании I—II фазы оценивали эффективность комбинированной терапии иринотеканом и селуметинибом у пациентов с метастатическим КРР при наличии мутации KRAS и прогрессировании при применении режима на основе оксалиплатина с бевацизумабом. В исследование были включены 32 пациента, а 31 — получил лечение. Селуметиниб применяли в дозе 75 мг 2 раза в сутки с внутривенным ведением иринотекана (180 мг/м²) каждые 2 нед. У 3 (9,7%) пациентов отмечали неполный ответ. У 16 (51,6%) пациентов регистрировали стабильное течение заболевания в течение 4 нед или более, включая 3 пациентов, у которых стабилизация наблюдалась более 1 года. Наиболее частые нежелательные явления включали диарею, нейтропению, утомляемость, анемию, тошноту и дегидратацию. Результаты исследования, по мнению авторов, оказались обнадеживающими, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований ингибиторов МЕК в данном показании [46].

Антиангиогенные препараты

Фамитиниб является небольшой ингибиторной молекулой, блокирующей тирозинкиназный сигнальный путь. В последних исследованиях показаны положительные свойства фамитиниба у пациентов с метастатическим КРР после неудачи второй и последующей линий химиотерапии. Пациентов рандомизировали в группу фамитиниба или плацебо. Лучшая ВБП была продемонстрирована в группе фамитиниба (2,8 мес по сравнению с 1,5 мес, ОР=0,58; $p=0,0034$) [47].

Заключение

В обзоре рассмотрены зарегистрированные FDA, ЕМА и в Российской Федерации таргетные препараты, а также новые терапевтические возможности для лечения метастатического КРР. Основой эффективной таргетной терапии являются биологические препараты. Биологическая терапия может применяться в самостоятельном варианте или комбинированных режимах с химиотерапией, что в отдельных случаях приводит к увеличению медианы выживаемости пациентов до 2 лет. Следует отметить, что применение данной терапии не всегда улучшает прогноз у всех пациентов. Несмотря на значительный прогресс в области клинической разработки и наличие широкого ряда таргетных препаратов, лечение метастатического КРР остается трудной задачей. При лечении данными препаратами развивается резистентность опухоли, что ставит новые вопросы, связанные с выявлением молекулярных биомаркеров опухолевой резистентности. Разработка подходов пациент-ориентированной медицины с учетом прогностических маркеров индивидуальной чувствительности опухоли к лечению открывает уникальные возможности в применении существующих и поиске новых эффективных средств. При этом следует уделять особое внимание не только доклинической эффективности новых лекарств, но главным образом их эффективности на практике в условиях применения в комбинированных с химиотерапией схемах по результатам достижения конечных точек в клинических исследованиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin, DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д.,

Старинского В.В., Петрова Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [*Zlokachestvenniye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Editors: Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrov GV. M: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.).

3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, Twito DI, Morton RF, Veeder MH, Witzig TE, Cha S, Vidyarthi SC. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-715. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103143241101>
4. Seeber A, Gastl G. Targeted Therapy of Colorectal Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(12):796-802. <https://doi.org/10.1159/000453027>
5. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med.* 2016;13(1):120-135. <https://doi.org/10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103>
6. Kim DD, Eng C. The current state of targeted agents in rectal cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:406-830. <https://doi.org/10.1155/2012/406830>
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-2342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032691>
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(4):337-345. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025>
9. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-2048. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071834>
10. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum-Murphy M, Ajani JA. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. *Future Oncol.* 2013;9(6):789-795. <https://doi.org/10.2217/fon.13.68>
11. Krupitskaya Y, Wakelee HA. Ramucirumab, a fully human mAb to the transmembrane signaling tyrosine kinase VEGFR-2 for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10(6):597-605.
12. Scartozzi M, Vincent L, Chiron M, Cascinu S. Aflibercept, a New Way to Target Angiogenesis in the Second Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *Target Oncol.* 2016;11(4):489-500. <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0447-4>
13. Ciombor KK, Berlin J. Aflibercept a decoy VEGF receptor. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(2):368. <https://doi.org/10.1007/s11912-013-0368-7>
14. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-3506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>
15. Zondor SD, Medina PJ. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7-8):1258-1264. <https://doi.org/10.1345/aph.1D470>
16. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-1544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>
17. Full prescribing information: Bevacizumab. 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf. Accessed March 3, 2018
18. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Vieitez J M, Bouche O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduna V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, Andre T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70477-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1)
19. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9930>
20. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer.* 2011;105(1):58-64. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.201>
21. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306-1315. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9)
22. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J, Bouche O, Phelip JM, Francois E, Borel C, Faroux R, Dahan L, Jacquot S, Genet D, Khemissa F, Suc E, Desseigne F, Texereau P, Lepage C, Bennouna J. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol.* 2018; JCO2017752931. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2931>
23. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet.* 2015;385(9980):1843-1852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62004-3)
24. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl):9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
25. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, Thierauch KH, Zopf D. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129(1):245-255. <https://doi.org/10.1002/ijc.25864>
26. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
27. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu, J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-629. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7)
28. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, Dourthe LM, Etienne PL, Mineur L, Clisant S, Phelip JM, Kramar A, Andre T. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16:412. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>
 29. Lin CY, Lin TH, Chen CC, Chen MC, Chen CP. Combination chemotherapy with Regorafenib in metastatic colorectal cancer treatment: A single center, retrospective study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190497>
 30. Lieve A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992-3995. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0191>
 31. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-1417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>
 32. Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007;254(2):165-177. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.02.006>
 33. Jo P, Konig A, Schirmer M, Kitz J, Conradi LC, Azizian A, Bernhardt M, Wolff HA, Grade M, Ghadimi M, Strobel P, Schildhaus HU, Gaedcke J. Heterogeneity of KRAS Mutation Status in Rectal Cancer. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153278>
 34. Bou-Assaly W, Mukherji S. Cetuximab (erbitux). *Am J Neuroradiol.* 2010;31(4):626-627. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2054>
 35. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmuller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Muller S, Link H, Niederle N, Rost A, Hoffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
 36. Battaglin F, Dadduzio V, Bergamo F, Manai C, Schirripa M, Lonardi S, Zagonel V, Loupakis F. Anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of current practice and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(10):1297-1308. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1356815>
 37. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-4705. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860>
 38. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tian Y, Sidhu R. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(1):107-116. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt523>
 39. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, Seligmann JF, Wadsley J, Maisey N, Chau I, Hill M, Dawson L, Falk S, O'Callaghan A, Benstead K, Chambers P, Oliver A, Marshall H, Napp V, Quirke P. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):749-759. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70163-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70163-3)
 40. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Murugappan S, Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):569-579. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4)
 41. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, Honma R, Shimizu Y, Kinoshita I, Dosaka-Akita H. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(9):642-655. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i9.642>
 42. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, Scheithauer W, Vernerey D, Mesange P, Lledo G, Viret F, Ramee JF, Tubiana-Mathieu N, Dauba J, Dupuis O, Rinaldi Y, Mabro M, Aucoin N, Latreille J, Bonnetain F, Louvet C, Larsen AK, Andre T, de Gramont A. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMO3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1493-1505. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00216-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00216-8)
 43. Dual Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition With Erlotinib and Panitumumab With or Without Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer. 2018. Accessed March 2, 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00940316>.
 44. Yaeger RD, Cercek A, O'Reilly EM. Pilot study of verumafenib abd panitumumab combination therapy in patients with BRAF V600E mutated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(Suppl 3):Abstract 611.
 45. S1406 Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Verumafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer. 2018. Accessed March 2, 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164916>.
 46. Hochster HS, Uboha N, Messersmith W, Gold PJ, BH ON, Cohen D, Denlinger C, Cohen S, Leichman CG, Leichman L, Lenz HJ. Phase II study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) plus irinotecan as second-line therapy in patients with K-RAS mutated colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(1):17-23. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2609-3>
 47. Xu RH, Shen L, Wang KM. A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter, phase II clinical study of famitinib in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(Suppl 3):Abstract 513.

Поступила 22.03.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro20187230>

Показания к оперативному лечению рефлюкс-эзофагита

Д.м.н., проф. А.В. ЮРАСОВ, д.м.н. А.Л. ШЕСТАКОВ, к.м.н. Т.Т. БИТАРОВ*

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Представлены причины неэффективности консервативной терапии и антирефлюксных операций у больных рефлюкс-эзофагитом. На основе анализа огромного опыта лечения таких больных приведены четкие показания к оперативному лечению рефлюкс-эзофагита на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которых необходимо придерживаться для повышения эффективности антирефлюксной операции.

Ключевые слова: рефлюкс-эзофагит, показания к антирефлюксной операции.

The indications for the surgical treatment of reflux-esophagitis

A.V. YURASOV, A.L. SHESTAKOV, T.T. BITAROV

B.V. Petrovsky Russian National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

This article was designed to discuss the underlying causes behind inefficiency of the conservative treatment and anti-reflux surgical interventions in the patients presenting with reflux-esophagitis. The results of analysis of the vast experience with the management of such patients made it possible to develop the well-defined indications for the surgical treatment of reflux-esophagitis associated with oesophageal hiatal hernias. The authors emphasize the importance of the compliance with these indications for the enhancement of the effectiveness of anti-reflux surgery.

Keywords: reflux-esophagitis, indications for anti-reflux operation.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ, или рефлюкс-эзофагит) — наиболее широко распространенное гастроэнтерологическое заболевание, встречающееся у лиц молодого и среднего возраста, составляющих наиболее трудоспособную часть населения [1, 2]. Распространенность рефлюкс-эзофагита в развитых странах достигает 50—60% и с каждым годом неуклонно растет [3], что определяет актуальность данной работы.

Данное заболевание является полиэтиологическим, но основной причиной развития у 90% больных бывает скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [3, 4]. Прогноз для больного, страдающего рефлюкс-эзофагитом, определяется осложнениями болезни, такими как пептическая стриктура, пищевод Баррета, язвенные поражения пищевода [3, 5]. Разработанные схемы медикаментозной терапии с применением современных и самых эффективных препаратов в значительной степени снизили риск развития осложнений и повысили уровень качества жизни. Однако необходимо понимать, что причиной развития заболевания является органическая патология, воздействовать на которую медикаментозно не представляется возможным [5]. Консервативная терапия, включающая рекоменда-

ции по соблюдению определенного образа жизни и диеты и медикаментозную терапию, направлена лишь на купирование симптомов рефлюкс-эзофагита, а не устранение причин возникновения заболевания [5, 6]. Таким образом, консервативная терапия лишь отдалает сроки развития опасных для жизни осложнений и оперативного лечения. Больные вынуждены длительное время принимать лекарственные препараты [7].

По данным многих авторов [7, 8], рецидив таких симптомов заболевания, как изжога, боль за грудиной и в эпигастрии, горечь во рту, возникает у 50% больных через 3 мес после прекращения терапии, у 100% — через 6 мес.

Даже разработанный в США и доступный в продаже в России с 2014 г. новейший препарат с модифицированным высвобождением активного вещества дексилант, принадлежащий к группе ингибиторов протонной помпы для лечения рефлюкс-эзофагита, является лишь модификацией некоторых препаратов этой же группы с аналогичным фармакологическим действием [9, 10].

Важно также отметить, что, по данным мировой литературы [8] по лечению ГЭРБ, существует группа больных рефлюкс-эзофагитом на фоне ГПОД (40%),

которым консервативная терапия не приносит должного эффекта. Эти больные наиболее подвержены риску развития опасных для жизни осложнений, в связи с чем являются кандидатами для хирургического лечения скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Особое внимание следует уделить внепищеводным клиническим проявлениям рефлюкс-эзофагита, которые делятся на абдоминальные, бронхолегочные, кардиальные, отоларингеальные и стоматологические [11–13]. Причинами развития данных проявлений является собственно гастроэзофагеальный рефлюкс вне зависимости от количества агрессивного компонента, содержащегося в рефлюктате [11, 13–15]. Таким образом, основным этиологическим фактором развития внепищеводных симптомов рефлюкс-эзофагита служит не повышение кислотности желудочного сока и снижение бикарбонатов и муцина слизистой пищевода, а нарушение клапанного механизма кардии [16, 17].

Сказанное выше не означает, что каждого больного с рефлюкс-эзофагитом необходимо подвергать оперативному лечению, но следует понимать, что рано или поздно приходится ставить вопрос об оперативном вмешательстве [8, 18]. Именно данный вопрос в последнее время вызывает самые ярые дискуссии в лечении рефлюкс-эзофагита.

Связано это в большей степени с количеством неудовлетворительных результатов оперативного лечения, которое, по данным многих хирургов [19], достигает 30%, а также неэффективностью медикаментозной терапии. По нашему мнению, неэффективность антирефлюксных методик связана с неправильным выбором методики оперативного лечения. В настоящее время ряд вопросов, касающихся оперативного лечения рефлюкс-эзофагита, еще не нашел своего окончательного решения. Невозможность избежать серьезных осложнений, характерных для разных методов фундопликаций, объясняет необходимость постоянного поиска максимально эффективной, безопасной и технически простой в выполнении антирефлюксной операции.

С появлением малоинвазивных технологий практически все методики хирургического лечения ГПОД и рефлюкс-эзофагита выполняются лапароскопически [20, 21]. Малая травматичность вмешательств, короткие сроки реабилитации, хороший косметический эффект сделали малоинвазивные эндовидеохирургические антирефлюксные вмешательства «золотым стандартом» оперативного лечения рефлюкс-эзофагита и методом выбора практически при любых грыжах пищеводного отверстия диафрагмы [22].

Однако данные сравнительного анализа результатов и эффективности лапароскопических мето-

дик, проведенного многими авторами, показали, что результаты операций в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах практически не отличаются от результатов открытых вмешательств. Таким образом, количество осложнений лапароскопических фундопликаций также достигает высоких цифр [23–25].

Необходимо также отметить, что немаловажной причиной неэффективности фундопликаций зачастую является завышение некоторыми клиницистами показаний к лапароскопическому выполнению антирефлюксных операций. Известно, что внедрение малоинвазивных технологий позволило сделать значительный шаг вперед в уменьшении травматичности оперативных вмешательств [24, 26, 27]. В антирефлюксной хирургии показания к оперативному лечению больных рефлюкс-эзофагитом остались теми же, за исключением общих противопоказаний к проведению лапароскопической операции. Однако стремление некоторых хирургов следовать за техническим прогрессом и использовать новые малоинвазивные технологии для уменьшения сроков восстановления и нетрудоспособности больных приводит к увеличению количества показаний к выполнению лапароскопической операции вместо открытой. Для достижения лучших результатов данных операций, выполняемых лапароскопически, хирургам необходимо придерживаться четких показаний.

Отдельного внимания заслуживают больные с укорочением пищевода. Как известно, укорочение пищевода развивается вследствие воздействия агрессивного компонента рефлюктата на стенку пищевода, вызывая в нем сначала воспалительные изменения, а затем деструктивные [18]. Сокращаясь и увлекая за собой кардиальный отдел и дно желудка в заднее средостение, пищевод усугубляет развитие ГПОД и гастроэзофагеального рефлюкса [28]. При укорочении пищевода и невозможности низведения кардиальной части желудка в брюшную полость фундопликационную манжетку порой приходится формировать в заднем средостении на 5–10 см выше диафрагмы, что технически значительно сложнее [21, 29]. Поэтому такие больные требуют особого индивидуального подхода при выборе доступа оперативного лечения. При этом следует понимать, что оперативное лечение направлено не на устранение скользящей ГПОД, а на воссоздание острого угла Гиса и сдерживание рефлюкса [29].

В начале XXI века Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration — FDA) были введены в использование две методики для лечения рефлюкс-эзофагита — методика трансоральной ротационной эзофагогастральной фундопликации (transoral incisionless

fundoplication — TIF-процедура), проводимая с помощью устройства EsophyX, а также система LINX (разработка американской частной компании Torax Medical по производству медицинских устройств). Данные методики должны были стать альтернативой антирефлюксным вмешательствам, выполняемым лапароскопически [30—32]. Однако спустя некоторое время в литературе стали появляться публикации разных авторов [31, 33—35], столкнувшихся с еще большим количеством осложнений. Часто встречаются сообщения о таких осложнениях процедур, как кровотечения, поддиафрагмальные абсцессы, перфорации. Более того, наличие большого количества противопоказаний к проведению данных процедур делают их неприменимыми для больных с большими ГПОД и осложненными формами тяжелого рефлюкс-эзофагита [30].

Специалисты российского научного центра хирургии (РНЦХ) им. акад. Б.В. Петровского обладают большим опытом лечения больных рефлюкс-эзофагитом, берущим начало с 1979 г. [36, 37]. По нашему мнению, фундопликация в модификации РНЦХ является наиболее оптимальным хирургическим вмешательством для лечения больных рефлюкс-эзофагитом. Огромный опыт выполнения данной методики убедительно доказывает и позволяет с уверенностью утверждать о его преимуществах как операции, лишенной многих недостатков и позволяющей избежать осложнений, характерных для других методик [15, 23, 34]. Хороший результат достигается в 95% наблюдений [19, 28, 38].

Проведенный анализ всего опыта лечения данных больных позволил сформировать четкие показания к оперативному лечению рефлюкс-эзофагита. Таким образом, показаниями к проведению антирефлюксной операции являются:

- тяжелый рефлюкс-эзофагит на фоне ГПОД;
- рефлюкс-эзофагит на фоне ГПОД, не поддающийся консервативному лечению;
- рефлюкс-эзофагит, осложненный пищеводом Барретта (без дисплазии) или пептической стриктурой дистальной части пищевода;
- внепищеводные проявления рефлюкс-эзофагита на фоне ГПОД.

При укорочении пищевода I степени антирефлюксную операцию следует начинать лапароскопически, но следует учитывать, что вероятность перехода к лапаротомии на этапе формирования фундопликационной манжетки высокая из-за невозможности адекватной визуализации и отсутствия простора для манипуляций. При II степени укорочения пищевода целесообразно выполнять фундопликацию из лапаротомного доступа [18, 37, 39].

Благодаря выполнению фундопликации по методике РНЦХ по указанным выше показаниям была достигнута высокая клиническая эффективность данной антирефлюксной операции в лечении больных рефлюкс-эзофагитом. Эффективность составляет 95%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мананников И.В. Эпидемиология и частота выявления симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;6:142-144. [Manannikov IV. Epidemiology and the rate of detection of symptoms of the gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Experiment kiln gastroenterol*. 2003;6:142-144. (In Russ.)].
2. Масленникова Е.В., Бутов М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у жителей города Рязани (по данным эпидемиологического исследования). *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2009;1:88-93. [Maslennikova EV, Butov MA. Gastroesophageal reflux disease at residents of Ryazan (According to epidemiological research). *Ros med.-biol vestn imeni akademika IP Pavlova*. 2009;1:88-93. (In Russ.)].
3. Курилович С.А., Решетников В.О. *Эпидемиология заболеваний пищеварения в Западной Сибири*. Новосибирск. 2000. [Kurilovich SA, Reshetnikov VO. *Epidemiology of digestive diseases in Western Siberia*. Novosibirsk. 2000. (In Russ.)].
4. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е., Бакулин И.Г., Пахомова И.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(2):104-114. [Tkachenko EI, Uspenskii UP, Karateev AE, Bakulin IG, Pakhomova IG. Gastroesophageal reflux disease: the pathogenetic basis for a differential approach to treatment. *Experiment kiln gastroenterol*. 2009;(2):104-114. (In Russ.)].
5. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тер архив*. 2014;2:76-80. [Bordin DS. The acid pocket as the pathogenic basis and therapeutic target in gastroesophageal reflux disease. *Ter arhiv*. 2014;2:76-80. (In Russ.)].
6. Булгаков С.А. «Гевискон» при изжоге, обусловленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Новости медицины и фармации*. 2013;451:34-37. [Bulgakov SA. «Gaviskon» for heartburn caused by gastroesophageal reflux disease. *Novosti mediciny i farmacii*. 2013;451:34-37. (In Russ.)].
7. Пархисенко Ю.А., Булынин В.В. Диагностическая и лечебная тактика при лечении рефлюкс-эзофагита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):364-367. [Parhisenko YA, Bulinin VV. Diagnostics and medical approach at treating reflux esophagitis. *Vestn nov med technol*. 2011;18(2):364-367. (In Russ.)].
8. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*. 2010;9:3-8. [Lazebnik LB, Bordin DS, Masharova AA. Long-term treatment with proton pump inhibitors: the balance of benefit and risks. *Experiment kiln gastroenterol*. 2010;9:3-8. (In Russ.)].

9. Mayer MD, Vakily M, Witt G, Mulford DJ. The pharmacokinetics of TAK-390 MR 60 mg, a dual delayed release formulation of the proton pump inhibitor TAK-390, and lansoprazole 60 mg: a retrospective analysis. *Gastroenterol.* 2008;134(4):176.
10. Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):928-937.
11. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Лечение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Перспективы науки.* 2013;9(48):22-25. [Abdulmanapova DN, Chamsutdinov NU. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease associated with gastroesophageal reflux disease. *Perspektivi nauki.* 2013;9(48):22-25. (In Russ.)].
12. Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулев Д.В. Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(5):679-684. [Aleksееva OP, Dolbin IV, Pikulev DV. The peculiarities of clinical manifestations of coronary heart disease in combination with gastroesophageal reflux disease. *Kazan med jurnal.* 2009;90(5):679-684. (In Russ.)].
13. Джамалдинова Т.Д. Оценка частоты встречаемости стоматологических жалоб у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Dental Forume.* 2011;3:44. [Djamaldinova TD. Assessment of the frequency of dental complaints in patients with reflux disease gastroezofagealny. *Dental Forume.* 2011;3:44. (In Russ.)].
14. Абдулманапова Д.Н., Чамсутдинов Н.У. Лечение пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фундаментальные исследования.* 2013;5-1:13-16. [Abdulmanapova DN, Chamsutdinov NU. Treatment of patients with asthma associated with gastroesophageal reflux disease. *Fundamentalnie issledovaniya.* 2013;5-1:13-16. (In Russ.)].
15. Кокорина В.Э. Особенности клинической манифестации оториноларингологических заболеваний, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российская оториноларингология.* 2010;3:84-88. [Kokorina VE. The clinical peculiarities of ent disease associated with gastroesophageal reflux disease. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2010;3:84-88. (In Russ.)].
16. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л. Кардиальный синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: проявления, частота и причины возникновения, способы устранения. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;25:8-17. [Maev IV, Kazulin AN, Yurenev GL. Cardiac syndrome under gastroesophageal reflux disease: manifestations, incidence rate, causes and remedies. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014;25:8-17. (In Russ.)].
17. Тайгибова А.Г. Функциональное состояние бронхорецепторного аппарата у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010;2:94-96. [Taigibova AG. Functional state of bronchial receptive apparatus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Vestnik novih medicinskih tehnologiy.* 2010;2:94-96. (In Russ.)].
18. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Хирургическое лечение больных с приобретенным коротким пищеводом. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2011;6(1):28-35. [Chernousov AF, Khorobrikh TV, Vetshev FP. Surgical treatment of patients with acquired short esophagus. *Vestnik nacionalno mediko-hirurgicheskovo centra imeni NI Pirogova.* 2011;6(1):28-35. (In Russ.)].
19. Черноусов Ф.А., Егорова Л.К., Шестаков А.Л., Годжелло Э.А., Липко Н.С. Отдаленные результаты фундопликации в модификации А.Ф. Черноусова в лечении рефлюкс-эзофагита. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2010;4:29-39. [Chernousov FA, Egorova LK, Shestakov AL, Godjello EA, Lipko NS. The long-term results of fundoplication in the reflux esophagitis treatment in modification of A.F. Chernousov. *Vestnik hirurzhicheskoy gastroenterologii.* 2010;4:29-39. (In Russ.)].
20. Rathore MA, Andrabi SI, Bhatti MI. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Journal of society of laparoendoscopic surgeons.* 2007;11:456-460.
21. Велигоцкий Н.Н., Горбулич А.В., Комарчук В.В., Велигоцкий А.Н., Трушин А.С. Лапароскопические фундопликации в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия Медицина.* 2004;7(614):33-37. [Veligotskii NN, Gorbulich AV, Komarchuk VV, Veligotskii AN, Trushin AS. Laparoscopic fundoplikatsii v lechenii gastrofageal'noi refluksnoi bolezni. *Vestn Charkovskogo nacionalnogo unversiteta im. V.N. Karamzina. Seriya Meditsina.* 2004;7(614):33-37. (In Russ.)].
22. Nakanson BS. Open vs laparoscopic partial posterior fundoplication. A prospective randomized trial. *Surg endoscopy.* 2007;2:289-298.
23. Valiati W. Laparoscopic fundoplication — short- and long-term outcome. Langenbeck's. *Arch Surg.* 2000;5:324-328.
24. Волчкова И.С., Оспанов О.Б. Хирургические аспекты лечения ГЭРБ: показания к операции и результаты применения лапароскопических фундопликаций различного типа. *Медицинская наука и образование Урала.* 2011;12(4):126-128. [Volchkova IS, Ospanov OB. Surgical aspects of treatment of GERD: indications for the operation and results of laparoscopic fundoplication of various types. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2011;12(4):126-128. (In Russ.)].
25. Волчкова И.С. Функциональная оценка результатов различных видов фундопликаций. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;2:1. [Volchkova IS. Functional evaluation of the different types of fundoplication. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012;2:1. (In Russ.)].
26. Карпицкий А.С., Журбенко Г.А., Шестюк А.М. Видеолапароскопическая фундопликация как метод коррекции недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. *Новости хирургии.* 2013;21(2):94-99. [Karpitskiy AS, Jurbenko GA, Shestjuk AM. Video laparoscopic fundoplication as correction method of the lower esophageal sphincter insufficiency. *Novosti khirurgii.* 2013;21(2):94-99. (In Russ.)].
27. Черноусов Ф.А., Шестаков А.Л., Егорова Л.К. Результаты фундопликаций при лечении рефлюкс-эзофагита. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2009;4:64-69. [Chernousov FA, Shestakov AL, Egorova LK. Outcomes of fundoplications for the management of reflux esophagitis. *Vestnik hirurzhicheskoy gastroenterologii* 2009;4:64-69. (In Russ.)].
28. Залевский А.А., Горбунов Н.С., Большаков И.Н., Чикун В.И., Архипкин С.В. Хирургический способ полного излечения ГЭРБ. *Успехи современного естествознания.* 2015;3:370-372. [Zalewski AA, Gorbunov NS, Bolshakov IN, Chikun VI, Arkhipkin SV. Surgical complete cure gerd. *Uspekhi sovremenno estestvoznaniya.* 2015;3:370-372. (In Russ.)].
29. Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Битаров Т.Т., Селиванова И.М. Способ формирования антирефлюксной манжетки при лапароскопической фундопликации в модификации РНЦХ. *Хирургическая практика.* 2015;1:38-43. [Yurasov AV, Shestakov AL, Bitarov TT, Selivanova IM. A method of forming antireflux cuff during laparoscopic fundoplication in the modification of the Petrovsky national research center. *Khirurgicheskaya praktika.* 2015;1:38-43. (In Russ.)].
30. Barnes WE, Hoddinott KM, Mundy S, Williams M. Transoral incisionless fundoplication offers high patient satisfaction and relief of therapy-resistant typical and atypical symptoms of GERD in community practice. *Surg Innov.* 2011;18:119-129.
31. Bell RC, Barnes WE, Carter BJ, Sewell RW, Mavrelis PG, Ihde GM, Hoddinott KM, Fox MA, Freeman KD, Gunsberger T, Hausmann MG, Dargis D. Transoral incisionless fundoplication: 2-year results from the prospective multicenter U.S. study. *Am Surg.* 2014;80(11):1093-1105.

32. Bonavina L, DeMeester TR, Ganz RA. LINX reflux management system: magnetic sphincter augmentation in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(6):667-674.
33. Bell RC, Hufford RJ, Fearon J, Freeman KD. Revision of failed traditional fundoplication using Esophy X-transoral fundoplication. *Surg Endosc.* 2013;27(3):761-767.
34. Lipham JC, DeMeester TR, Ganz RA, Bonavina L, Saino G, Dunn DH, Fockens P, Bemelman W. The LINX reflux management system: confirmed safety and efficacy now at 4 years. *Surg Endosc.* 2012;26(10):2944-2949.
35. Repici A, Fumagalli U, Malesci A, Barbera R, Gambaro C, Rosati R. Endoluminal fundoplication (ELF) for GERD using Esophy X: a 12-month follow-up in a single-center experience. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:1-6.
36. Черноусов Ф.А., Егорова Л.К., Шестаков А.Л., Годжелло Э.А., Липко Н.С. Отдаленные результаты фундопликации в модификации А.Ф. Черноусова в лечении рефлюкс-эзофагита. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2010;4:29-39. [Chernousov FA, Egorova LK, Shestakov AL, Godjello EA, Lipko NS. The long-term results of fundoplication in the reflux esophagitis treatment in modification of A.F. Chernousov. *Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii.* 2010;4:29-39. (In Russ.)].
37. Черноусов Ф.А., Лишов Д.Е. Опыт хирургического лечения гигантских параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2007;2:43-46. [Chernousov FA, Lishov DE. Experience of surgical treatment for giant paraesophageal hiatal hernias. *Grudnaya i serdechno-sosudisraya khirurgiya.* 2007;2:43-46. (In Russ.)].
38. Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Битаров Т.Т., Селиванова И.М. Фундопликация в модификации Российского научного центра хирургии в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Московский хирургический журнал.* 2014;5(39):24-28. [Yurasov AV, Shestakov AL, Bitarov TT, Selivanova IM. Fundoplication in modification of the Russian scientific center of surgery in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Moskovskii khirurgicheskii jurnal.* 2014;5(39):24-28. (In Russ.)].
39. Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Битаров Т.Т., Селиванова И.М., Пастухов Д.В. Фундопликация в модификации Российского научного центра хирургии в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2014;3:28-33. [Yurasov AV, Shestakov AL, Bitarov TT, Selivanova IM, Pastukhov DV. Fundoplication in modification of the Russian scientific center of surgery in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya hirurgiya.* 2014;3:28-33. (In Russ.)].

Поступила 06.12.17

Роль ферментных систем организма в развитии хронических заболеваний печени

Асс. В.А. ПРИШЕПЕНКО*, д.м.н., проф. Г.И. ЮПАТОВ., к.м.н, доц. В.К. ОКУЛИЧ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Обзор посвящен роли ферментативных активностей, а именно матриксных металлопротеиназ, дезоксирибонуклеазной, гиалуронидазной, трипсиноподобной и эластазной в развитии хронических заболеваний печени. Нарушение соотношения перечисленных ферментов и их ингибиторов в сыворотке крови и/или соединительной ткани печени приводит к увеличению активности провоспалительных и профиброзных факторов, что является ключевым звеном патогенеза хронического гепатита и цирроза печени любой этиологии.

В обзоре представлены результаты многочисленных исследований, указывающих на важность изучения ферментных систем как для уточнения патогенеза, так и диагностики хронических заболеваний печени. Показаны различия некоторых ферментных систем у пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени с указанием на возможность их использования в качестве дифференциально-диагностических критериев заболеваний.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза, трипсиноподобная активность, эластаза, хронический гепатит, цирроз печени.

The role of the enzyme systems of the organism in the development of chronic liver diseases

V.A. PRISHCHPENKO, G.I. YUPATOV, V.K. OKULICH

«Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic Belarus

The present review article is focused on the role of enzymatic activities in the development of chronic diseases of the liver with special reference to the contribution of mixed metalloproteinases, deoxyribonucleases, hyaluronidases, elastases, and trypsin-like enzymes. The authors emphasize that the abnormal changes in the ratios of the above enzymes and their inhibitors in the blood serum and/or the connective tissue of the liver causes a rise in the activity of pro-inflammatory and pro-fibrotic factors that constitute the key pathogenetic components of chronic hepatitis and liver cirrhosis of any etiology. The review presents the results of numerous investigations illustrating the importance of elucidation of the role of individual enzyme systems for both the better understanding of pathogenesis of chronic liver diseases and the improvement of their diagnostics. The differences between the enzyme systems in the patients presenting with chronic hepatitis and liver cirrhosis are demonstrated as well as the possibility to use them as the indicators of these conditions for the purpose of their differential diagnostics.

Keywords: matrix metalloproteinases, deoxyribonuclease, hyaluronidase, trypsin-like activity, elastase, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

Список сокращений:

ММП — матриксные металлопротеиназы
ТИМП — тканевые ингибиторы металлопротеиназ
PARs — протеиназоактивируемый рецептор
Рук — кальций-кальмодулин-чувствительная тирозинкиназа
Raf-Серин/треонин-протеинкиназа
СТАГ — преобразователь сигнала и активатор транскрипции
ИАТИ — интер-альфа-трипсин ингибитор
TGF — трансформирующий фактор роста

ДНКаза — дезоксирибонуклеаза
LYVE — эндотелиальный рецептор лимфатических сосудов
HARE — рецептор эндоцитоза гиалуроново́й кислоты
HYAL — гиалуронидаза
TMEM — трансмембранный протеин
TLR — Toll-like рецепторов
ФНО — фактор некроза опухолей
IL — интерлейкин

Группа заболеваний органов пищеварения — одна из самых многочисленных в мире наряду с заболеваниями органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем и занимает 5-е место среди причин смерти. Хронические заболевания печени связаны

как с вирусными инфекциями (гепатиты В и С), так и воздействием токсинов, злоупотреблением психоактивными веществами и алкоголем [1].

Однако, несмотря на широкую распространенность заболеваний печени, не все патогенетические

механизмы процесса хронизации этих заболеваний достаточно изучены. По одной из широко распространенных точек зрения, важная роль в этом процессе принадлежит различным ферментативным активностям соединительной ткани и сыворотки крови. В последние годы разными авторами изучалась роль в развитии хронических заболеваний печени различных видов матриксных металлопротеиназ (ММП), дезоксирибонуклеазной, гиалуронидазной, трипсиноподобной и эластазной активностей, чему и посвящен данный обзор.

Роль матриксных металлопротеиназ в развитии хронических заболеваний печени

В процессе образования фиброзной ткани любой локализации одним из ведущих факторов является разрушение белков матрикса. В этом процессе участвуют ферменты — металлопротеиназы, синтезируемые в клетках Купфера и активированных звездчатых клетках печени [2].

ММП — группа металлозависимых ферментов, обеспечивающих разрушение и деградацию соединительной ткани [2]. Активность этой группы ферментов регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые, блокируя их активность, предотвращают разрушение соединительнотканного матрикса. Выделяют три основные группы этих ферментов: коллагеназы, желатиназы и стромелизины. Активность ММП подавляется ТИМП [3].

В норме соотношение ММП и ТИМП обеспечивает гомеостаз соединительной ткани в различных органах путем ее образования и разрушения. Однако нарушение баланса ММП/ТИМП, например при заболеваниях печени, приводит к накоплению межклеточного матрикса и развитию фиброза [4–6].

Показано, что различные ММП играют важную роль в пролиферации клеток и их выживании, экспрессии генов, процессах воспаления у пациентов с хроническими заболеваниями печени [7]. Увеличение активностей ММП-1, -2, -9 наблюдается у пациентов с циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии [5, 7–9].

В качестве основного профиброзного фактора рассматривается ТИМП-1. Активированные звездчатые клетки секретируют ТИМП-1 и вследствие этого играют основную роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и разрушении матрикса. Установлено, что при алкогольной болезни печени на прецирротической и цирротической стадиях в крови повышается содержание ТИМП, что нарушает функцию как ферментов, обеспечивающих формирование соединительной ткани, так и других металлопротеиназ [4, 10–15]. Кроме того, в независимых

исследованиях С. Parsons [3] и Н. Attia [10] показано, что терапия антителами, направленными на ТИМП-1, приводит к снижению фиброза печени у крыс.

В различных исследованиях соотношение ММП/ТИМП, в частности ММП-1, -2, -9 и ТИМП-1, -2, рассматривается в качестве неинвазивного маркера развития цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С [8, 9, 16].

Таким образом, ММП обладают различной ферментативной активностью, участвуя в разрушении коллагена, желатина, эластина, различных ферментов, в том числе $\alpha 1$ -антитрипсина и других соединений. Нарушение баланса ММП/ТИМП приводит к нарушениям различных ферментативных активностей как в тканях, так и сыворотке крови.

Роль трипсиноподобных соединений в развитии хронических заболеваний печени

Соединения, проявляющие трипсиноподобную активность (КФ 3.4.21.4), являются группой соединений, участвующих в различных регуляторных процессах в организме человека. Трипсиноподобная активность сыворотки крови преимущественно обусловлена тремя протеолитическими ферментами — тромбином, калликреином и плазмином. Данные ферменты обеспечивают функционирование системы гемостаза, калликреин-кининовой системы и системы фибринолиза, связываясь с PARs, и приводят к активации фосфолипазы С, протеинкиназы С, Ruk2, Raf1, NF- κ B, STAT2, STAT3, увеличению концентрации ПГЕ2, ПГF1 α и других соединений [17, 18]. Кроме того, этот процесс сопровождается повышением активности ММП [19].

Таким образом, увеличение трипсиноподобной активности сыворотки крови приводит к накоплению ММП и нарушению соотношения ММП/ТИМП, что способствует разрушению $\alpha 1$ -антитрипсина. Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина приводит к повышенному накоплению протеолитических энзимов (трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, гиалуронидазы и др.) и последующему повреждению тканей, преимущественно печени и легких. Некоторые авторы [4–6] отмечают, что дефицит ингибиторов протеаз, в том числе $\alpha 1$ -антитрипсина, является одним из факторов развития цирроза печени.

С другой стороны, повреждение клеток у пациентов с циррозом печени ведет к нарушению синтетической функции печени. Одним из проявлений нарушения синтетической функции печени является снижение выработки белковых соединений, таких как альбумин, фибриноген, протромбин, проконвертин, проакцелерин и др. [20–22]. Некоторые из этих соединений являются ферментами с трипси-

ноподобной активностью. Это ведет к снижению трипсиноподобной активности у пациентов с выраженным нарушением белок-синтетической функции печени, что подтверждается нашими исследованиями [23], где было выявлено значительное снижение трипсиноподобной активности у пациентов с циррозом печени по сравнению с донорской группой. В то же время у пациентов с хроническими гепатитами неспецифической этиологии уровень активности трипсиноподобных соединений превышал уровень активности в контрольной группе ($p < 0,001$). Кроме того, нами установлены корреляции трипсиноподобной активности сыворотки крови с клиническими данными пациентов — степенью тяжести заболевания, баллами по Чайлд—Пью, наличием и выраженностью асцита, стадией портосистемной энцефалопатии. Снижение исследуемой активности взаимосвязано с показателями системы гемостаза — протромбиновым индексом и активированным частичным тромбопластиновым временем, а также уровнем сывороточного белка, что показывает на нарушение синтетической функции у пациентов с циррозом печени [23].

Известно, что накопление интер-альфа-трипсин ингибитора (ИАТИ), блокирующего трипсиноподобные протеазы, наблюдается у пациентов с вирус-гепатит В-ассоциированными заболеваниями печени, в том числе хроническим гепатитом и циррозом печени. Значительное повышение уровня ИАТИ является фактором развития гепатоцеллюлярной карциномы. При этом у пациентов, у которых развилась гепатоцеллюлярная карцинома, уровень ИАТИ снижается, что является неблагоприятным фактором выживаемости пациентов [24, 25].

L. Munoz и соавт. [26] установили, что накопление трипсиновых протеаз приводит к разрушению некоторых компонентов системы комплемента, в частности C3bi. В том случае, если количество соединений, обладающих трипсиноподобной активностью, снижается, компонент C3b накапливается, вызывая неконтролируемую активацию альтернативного пути комплемента. Как определили авторы, неконтролируемая активация системы комплемента, связанная с дефицитом трипсиноподобных соединений, наблюдается у пациентов с HBsAg-положительными хроническими заболеваниями печени и первичным билиарным циррозом.

A. Dzygal и соавт. [27] изучали трипсиноподобную активность в экспериментальных моделях инициации цирроза печени на лабораторных животных. Было показано увеличение трипсиноподобной активности в течение первых 7 дней после острого повреждения печени, с пиком на 7-й день.

И.И. Генераловым и соавт. [28—30] была исследована трипсиноподобная активность иммуногло-

булинов у пациентов, страдающих вирусными гепатитами, в сравнении с абзимной активностью в группе доноров. Трипсиноподобная активность антител у пациентов с вирусными гепатитами В и С значительно превышала уровень контрольной группы.

Таким образом, увеличение количества трипсиноподобных соединений сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени может быть связано с высокой активностью воспалительного процесса и наблюдается у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии. Ключевым механизмом действия данных соединений является регуляция провоспалительных цитокинов и соотношения ММП/ТИМП. Снижение трипсиноподобной активности наблюдается главным образом у пациентов с циррозом печени, вероятно, за счет снижения выработки белковых соединений печенью.

Нейтрофильная эластаза как фактор развития хронических заболеваний печени

Эластаза является ферментом, разрушающим эластин при различных физиологических и патологических процессах. Так, панкреатическая эластаза участвует в переваривании пищи, лейкоцитарная (главным образом нейтрофильная) эластаза (КФ 3.4.21.37) играет важную роль в обновлении соединительной ткани, путем дегградации матричных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина и протеогликанов, а также уничтожении микроорганизмов [31]. Но при этом соединения, обладающие эластазной активностью, участвуют в развитии муковисцидоза, эмфиземы легких, атеросклероза [32—34]. Нейтрофильную эластазу считают маркером хронических и острых воспалительных заболеваний, это показатель секреторной дегрануляции и активации нейтрофильных лейкоцитов. Кроме того, изучается возможность использования эластазной активности для оценки прогноза возникновения дыхательной дисфункции, полиорганной недостаточности, тромбогеморрагических осложнений, при перитонитах и сепсисе [32].

Установлено, что нейтрофильная эластаза приводит к активации ММП, ремоделированию соединительной ткани и включению механизмов иммунной резистентности [35, 36]. Нейтрофильная эластаза оказывает индуцирующее влияние на продукцию IL-6, -8, колониестимулирующих факторов. При этом фермент участвует в протеолизе провоспалительных цитокинов IL-1 β , -2, -6, ФНО- α [33]. Таким образом, нейтрофильная эластаза является регулятором в поддержании активности про- и противовоспалительных цитокинов.

Дегградация белков межклеточного матрикса является частью прогрессирования фиброзного про-

цесса [37]. Посредством ММП эластаза участвует в повышении активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [5, 37]. Это приводит к накоплению ММП-1, -2, -3, -9, блокированию процесса апоптоза звездчатых клеток, образованию фибробластов и накоплению соединений внеклеточного матрикса. При этом происходит развитие фиброзной ткани и цирроза [38, 39].

Увеличение активности нейтрофильной эластазы влияет на активацию протеиназоактивируемых рецепторов (PARs). Это приводит к запуску синтеза транскрипционных факторов репарации соединительной ткани через реципрокные взаимодействия между TGF- β и сигнальными путями EGFR/MEK/ERK, что также является важным фактором развития фиброза тканей [40, 41].

Ингибирование активности нейтрофильной эластазы происходит под действием ТИМП, в том числе $\alpha 1$ -антитрипсина. При увеличении количества эластазы стимулируется выделение ее ингибиторов, что предотвращает повреждение тканей органов-мишеней [42, 43]. Нарушение соотношения нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов в тканях, наблюдающееся при увеличении выработки эластазы нейтрофилами, снижении количества ее ингибиторов или одновременно двух факторов, является важным механизмом в перестройке соединительнотканного матрикса при различных патологиях [43].

Е.В. Белобородова и соавт. [44] показали взаимосвязь процесса фиброза печени от уровня активности нейтрофильной эластазы у пациентов с хроническим гепатитом. Прогрессирование фиброза печени у таких пациентов происходит на фоне высокой активности нейтрофильной эластазы, при этом авторами не было выявлено зависимости от стадии хронизации процесса. Кроме того, было установлено, что у пациентов с тяжелым фиброзом печени (III, IV стадии) эластазная активность плазмы крови достоверно ниже, чем у пациентов с начальными стадиями, однако уровень активности оставался выше относительно уровня контрольной группы.

А.М. Эфендиев и соавт. [45] исследовали роль иммунного статуса и эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе хронического гепатита С. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом были обнаружены высокие уровни α -дефензинов и нейтрофильной эластазы, связанные с нарушением Т-клеточного звена иммунитета. Кроме того, авторами было установлено значительное повышение активности эластазы у пациентов с сопутствующей пневмонией. При снижении уровня ингибиторов протеаз у пациентов с хроническим гепатитом нейтрофильная эластаза способствует поддержанию воспаления, разрушая при этом компоненты системы комплемента и иммуноглобулины.

Нашими предварительными исследованиями [46] было показано, что уровень активности нейтрофильной эластазы сыворотки крови пациентов с хроническими заболеваниями печени с высокой степенью достоверности выше, чем у практически здоровых лиц. При этом различий в уровнях эластазной активности сыворотки крови пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом выявлено не было ($p > 0,05$).

Высокие уровни нейтрофильной эластазы у пациентов с хроническими заболеваниями печени отражают вовлеченность в иммунный ответ факторов неспецифической резистентности организма человека, что может иметь значение для диагностики и, возможно, лечения пациентов данной группы.

Таким образом, высокая активность нейтрофильной эластазы способствует поддержанию и хронизации воспаления, и в то же время повреждению тканей у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Нарушение соотношения нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов в сторону повышения активности фермента приводит к деградации и ремоделированию соединительной ткани и наблюдается у пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени.

Дезоксирибонуклеазная активность у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Дезоксирибонуклеазная активность — одна из наиболее изученных ферментативных активностей. Нуклеиновые кислоты разрушаются дезоксирибонуклеазами (ДНКазами) с участием двухвалентного металла (Mg, Ca, Zn) в качестве электрофильного катализатора [47—50]. Хроническое воспаление тесно связано с образованием свободных радикалов кислорода, которые вызывают повреждение клеток и дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК). Поврежденная ДНК разрушается под воздействием ДНКаз. Этот процесс тесно связан с образованием фиброзной ткани [51—54].

Дезоксирибонуклеазы в организме человека представлены различными соединениями. Основными из них являются ДНКазы I (КФ 3.1.21) и ДНКазы II (КФ 3.1.22). Кроме того, нуклеазную активность проявляют фосфодиэстераза I, лактоферрин, иммуноглобулины и др. [55].

Дезоксирибонуклеазная активность широко изучалась у пациентов с вирусными гепатитами [28—30, 56]. По данным И.И. Генералова и соавт. [28—30], при вирусных гепатитах В и С наблюдается высокий уровень ДНК активности сыворотки крови и иммуноглобулинов по сравнению с донорами. Имеется обратная зависимость между уровнем абзимной активности и степенью поражений внутренних органов, особенно почек и печени. Как предполага-

ют авторы, при вирусных гепатитах после начала патологического процесса происходит компенсаторное увеличение уровня антител с каталитической активностью, что приводит к гидролизу вирусной ДНК. А.Г. Барановский и соавт. [47, 56] также показали высокий уровень нуклеазной активности у пациентов, страдающих вирусными гепатитами. При этом пациенты с вирусными гепатитами продемонстрировали наиболее высокий уровень активности иммуноглобулинов, по сравнению с пациентами с аутоиммунной патологией и донорами.

R. Sacco и соавт. [57] установили, что увеличение активности каспаза-активируемой ДНК совместно с другими факторами, такими как фактор некроза опухолей, цитохром С-оксидаза, играет важную роль в регуляции апоптотической гибели клеток. Дисрегуляция процесса апоптоза, обусловленная ингибированием генов данных факторов, играет важную роль в развитии аутоиммунного гепатита, фульминантного гепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, ингибирование нуклеазной активности рассматривается в качестве одного из факторов хронизации инфекции, вызванной вирусом гепатита С.

Кроме того, нуклеазы рассматриваются в качестве одной из целевых точек в противовирусной терапии гепатита В и С. Показано, что цинксвязанные нуклеазы способны разрушать ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С, что может иметь важное значение в терапии пациентов, страдающих вирусными гепатитами [58, 59].

Из изложенного выше следует, что высвобождение дезоксирибонуклеазной активности может быть одним из маркеров поражения гепатоцитов, активации механизмов противовирусного иммунитета и регуляции процесса апоптоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Активность гиалуронидазы в патогенезе хронических заболеваний печени

Гиалуроновая кислота является высокомолекулярным гликозаминогликаном, продуцируемым на поверхности клеток и выделяемым в межклеточное вещество. Гиалуроновая кислота играет значимую роль в развитии архитектуры тканей, клеточной пролиферации, сигнальных реакций цитоплазматической мембраны и воспалении [59].

Обмен гиалуроновой кислоты в печени происходит под воздействием ферментов — гиалуронидаз (КФ 3.2.1.35, 3.2.1.36). Дегградация данного соединения происходит преимущественно в лизосомах тканей или печени. Гиалуроновая кислота из тканей транспортируется лимфатической системой в лимфатические узлы или кровью в печень, где захватывается специфическими рецепторами LYVE-1 и HARE [59—61].

Крупные молекулы, попадая в межклеточное вещество, разрушаются мембран-ассоциированными гиалуронидазами HYAL2 и трансмембранным протеином TМЕМ2 до более мелких фрагментов, способных проникнуть внутрь клетки путем эндоцитоза. Дальнейшая деполимеризация происходит лизосомальной гиалуронидазой HYAL1, а также эндогликозидазами β-глюкуронидазой и β-N-ацетилглюкаминидазой до моносахаридов [59, 62].

Процесс деполимеризации гиалуроновой кислоты играет важнейшую роль в обновлении и ремоделировании поврежденных тканей. Кроме того, фрагменты, образующиеся при дегградации этого соединения, стимулируют иммунные клетки путем активации Toll-like рецепторов (TLR) TLR4 и TLR2 моноцитов/макрофагов и дендритных клеток. Это приводит к экспрессии генов провоспалительных цитокинов и факторов, таких как ФНО-α, IL-12, IL-1β и ММП [63—65]. Взаимодействие гиалуроновой кислоты с сигнальными рецепторами обеспечивает восстановление тканей после повреждения. С одной стороны, этот процесс обеспечивает восстановление соединительной ткани, с другой — поддержание хронического воспаления. Таким образом, гиалуроновая кислота и гиалуронидазы рассматриваются как неинфекционный фактор повреждения и репарации тканей [66—68].

Продукты обмена гиалуроновой кислоты путем активации провоспалительных медиаторов приводят к активации ангиогенеза [69, 70].

Высокий уровень гиалуроновой кислоты сыворотки крови был обнаружен у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями, такими как болезнь Крона, бронхиальная астма, ревматоидный артрит [68].

В норме гиалуроновая кислота быстро удаляется из кровотока клетками печени. При циррозе печени имеется нарушение данного процесса, что приводит к увеличению уровня гиалуроновой кислоты. Сывороточный уровень этого соединения используется для оценки степени фиброза печени, дифференциальной диагностики цирроза печени с другими формами ее поражения. У пациентов с алкогольными гепатитами и первичным билиарным циррозом наблюдается увеличение уровня гиалуроновой кислоты. Кроме того, данное вещество является ранним маркером токсического поражения печени [59, 68].

Уровень гиалуроновой кислоты и гиалуронидазная активность сыворотки крови рассматриваются в качестве неинвазивных маркеров фиброза печени, тесно ассоциированных с тяжестью фиброза печени [71]. Высокое сывороточное содержание гиалуроновой кислоты указывает на тяжелые стадии фиброза и цирроза печени у пациентов с вирусным гепатитом С [72, 73].

Высокий уровень гиалуронидазной активности сыворотки крови и иммуноглобулинов был отмечен у пациентов с вирусными гепатитами [28–30]. Нами изучалась гиалуронидазная активность сыворотки крови у пациентов с циррозом печени [74]: титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность методом риванолового сгустка, в 2–4 раза превышал титр в группе доноров ($p < 0,001$). Такие изменения могут быть обусловлены нарушением процесса деградации гиалуроновой кислоты, лизисом клеток печени и высвобождением лизосомальных ферментов у данной группы пациентов. Этот процесс может иметь важную роль в поддержании хронического воспаления и фиброза печени. Кроме того, нами установлено, что у пациентов, страдающих циррозом печени, в процессе лечения на 7-е сутки происходит снижение активности гиалуронидазы ($p < 0,05$). В то же время уровень гиалуронидазной активности, несмотря на проводимую терапию, достоверно выше, чем у доноров ($p < 0,05$) [74].

Увеличение активности гиалуронидаз и соответственно процесса деполимеризации гиалуроновой кислоты является важным механизмом стимуляции провоспалительных цитокинов и ММП. При этом накопление данных соединений приводит к ремоделированию соединительной ткани, являясь важным звеном в поддержании хронического воспаления и образования фиброзной ткани у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Заключение

Исходя из изложенного выше, различные виды ферментативных активностей соединительной ткани и сыворотки крови играют существенную роль в развитии фиброзной ткани и поддержании воспаления у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Важными механизмами действия для предложенных ферментных систем является включение, поддержание активности ММП и факторов иммунного ответа, таких как ФНО- α , TGF- β и др., а также блокирование их тканевых ингибиторов.

Увеличение активности ММП при снижении количества тканевых ингибиторов ММП у пациентов с хроническими заболеваниями печени приводит к разрушению коллагена, эластина, различных белков, в том числе $\alpha 1$ -антитрипсина и других соединений. Кроме того, нарушение соотношения

ММП и ТИМП стимулирует выработку различных ферментов сыворотки крови и соединительнотканного матрикса.

Увеличение количества трипсиноподобных соединений сыворотки крови, наблюдаемое у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии, отражает активность воспалительного процесса, усиливает дисбаланс ММП/ТИМП и приводит к выработке провоспалительных цитокинов. Уменьшение трипсиноподобной активности у пациентов с циррозом печени, вероятно, развивается при снижении белоксинтетической функции печени.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени несомненно вовлечение в процесс воспаления факторов неспецифической резистентности организма, в том числе и нейтрофильной эластазы. Участвуя в регуляции соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, ММП и их ингибиторов, нейтрофильная эластаза является важным ферментом деградации и ремоделирования соединительной ткани. У пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени различной этиологии наблюдается увеличение эластазной активности сыворотки крови.

Высвобождение дезоксирибонуклеазы является одним из маркеров поражения гепатоцитов, активации механизмов противовирусного иммунитета и регуляции процесса апоптоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

В процессе образования соединительной ткани в печени важным механизмом является деполимеризация гиалуроновой кислоты под влиянием гиалуронидаз. Увеличение активности гиалуронидаз стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и ММП, таким образом поддерживая хроническое воспаление. У пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени установлен высокий уровень гиалуронидазной активности и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови.

Таким образом, в патогенезе хронических заболеваний печени важными звеньями являются изменение различных ферментативных активностей сыворотки крови, нарушение соотношения ММП и их ингибиторов, что приводит к поддержанию хронического воспаления и образованию фиброзной ткани.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- The European health report 2012: charting the way to well-being. World Health Organization. 2013.
- Jackson BC, Nebert DW, Vasilidou V. Update of human and mouse matrix metalloproteinase families. *Hum Genomics*. 2010;4:194-201.
- Parsons CJ, Bradford BU, Pan CQ, Cheung E, Schauer M, Knorr A, Krebs B, Kraft S, Zahn S, Brocks B, Feirt N, Mei B, Cho MS, Ramamoorthi R, Roldan G, Ng P, Lum P, Hirth-Dietrich C, Tomkinson A, Brenner DA. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats. *Hepatology*. 2004;40:1106-1115. <https://doi.org/10.1002/hep.20425>
- Consolo M, Amoroso A, Spandidos DA, Mazzarino MC. Matrix metalloproteinases and their inhibitors as markers of inflammation and fibrosis in chronic liver disease (Review). *Int J Mol Med*. 2009;24:143-152.
- Iimuro Y, Nishio T, Morimoto T, Nitta T, Stefanovic B, Choi SK, Brenner DA, Yamaoka Y. Delivery of matrix metalloproteinase-1 attenuates established liver fibrosis in therat. *Gastroenterology*. 2003;124:445-458. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50063>
- Siller-López F, Sandoval A, Salgado S, Salazar A, Bueno M, Garcia J, Vera J, Gálvez J, Hernández I, Ramos M, Aguilar-Cordova E, Armendariz-Borunda J. Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;126:1122-1133.
- Adnan Naim, Qiuwei Pan, Mirza S. Baig. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol*. Dec;7(4):367-372.
- Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2): 271-279.
- Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(3):624-630.
- Attia H, Al-Rasheed N, Mohamad R, Al-Rasheed N, Al-Amin M. The antifibrotic and fibrolytic properties of date fruit extract via modulation of genotoxicity, tissue-inhibitor of metalloproteinases and nuclear factor-kappa B pathway in a rat model of hepatotoxicity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016;16:414. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1388-2>
- Williams MJ, Clouston AD, Forbes SJ. Links between hepatic fibrosis, ductular reaction, and progenitor cell expansion. *Gastroenterology*. 2014;146:349-356.
- Lu WY, Bird TG, Boulter L, Tsuchiya A, Cole AM, Hay T, Guest RV, Wojtacha D, Man TY, Mackinnon A, Ridgway RA, Kendall T, Williams MJ, Jamieson T, Raven A, Hay DC, Iredale JP, Clarke AR, Sansom OJ, Forbes SJ. Hepatic progenitor cells of biliary origin with liver repopulation capacity. *Nat Cell Biol*. 2015;17:971-983. <https://doi.org/10.1038/ncb3203>
- Tsuchiya A, Lu WY, Weinhold B, Boulter L, Stutchfield BM, Williams MJ, Guest RV, Minnis-Lyons SE, MacKinnon AC, Schwarzer D, Ichida T, Nomoto M, Aoyagi Y, Gerardy-Schahn R, Forbes SJ. Polysialic acid/neural cell adhesion molecule modulates the formation of ductular reactions in liver injury. *Hepatology*. 2014;60:1727-1740. <https://doi.org/10.1002/hep.27099>
- Kallis YN, Robson AJ, Fallowfield JA, Thomas HC, Alison MR, Wright NA, Goldin RD, Iredale JP, Forbes SJ. Remodelling of extracellular matrix is a requirement for the hepatic progenitor cell response. *Gut*. 2011;60:525-533. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224436>
- Thomas JA, Pope C, Wojtacha D. Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration, and function. *Hepatology*. 2011;53:2003-2015.
- Mehta P, Ploutz-Snyder R, Nandi J, Rawlins SR, Sanderson SO, Levine RA. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):928-936. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01761.x>
- DeFea KA, Zalevsky J, Thoma MS, Déry O, Mullins RD, Bunnnett NW. Betaarrestin-dependent endocytosis of proteinase-activated receptor 2 is required for intracellular targeting of activated ERK 1/2. *J Cell Biol*. 2000;148:1267-1281.
- Kanke T, Macfarlane SR, Seatter MJ, Davenport E, Paul A, McKenzie RC, Plevin R. Proteinase-activated receptor-2-mediated activation of stress-activated protein kinases and inhibitory kappa B kinases in NCTC 2544 keratinocytes. *J Biol Chem*. 2001;18:18. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100377200>
- Ossovskaya VS, Bunnnett NW. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004;84:579-621. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2003>
- Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. М. 1999. [Sherlock Sh, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. М. 1999. (In Russ.)].
- Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. *Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы*. СПб.: «Диалект», 2005г. [Radchenko VG, Shabrov AV, Zinoveva EN. *Fundamentals of clinical hepatology. Diseases of the liver and biliary system*. St. Petersburg: Dialect, 2005. (In Russ.)].
- Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. *Гастроэнтерология*. 2008. [Ivashkin VT. *Clinical recommendations. Gastroenterology*. *Gastroenterology*. 2008. (In Russ.)].
- Прищепенко В.А. *Трипсиноподобная активность сыворотки крови у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени. Смоленский медицинский альманах. Публикации молодых ученых и студентов*. Смоленск. 2017;1. [Pryschchenko VA. *Trypsin-like activity of blood serum in patients suffering from chronic liver diseases. Smolensky medical almanac. Publications of young scientists and students*. Smolensk: Publishing house of the State Medical University. 2017;1. (In Russ.)].
- Noh CK, Kim SS, Kim DK, Lee HY, Cho HJ, Yoon SY, Lee GH, Hyun SA, Kim YJ, Kim HJ, Hwang JA, Ahn SJ, Shin SJ, Lee KM, Yoo BM, Cho SW, Cheong JY. Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 as a diagnostic and prognostic indicator in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Clinical Biochemistry*. 2014 Sept;47(13-14):1257-1261. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.002>
- Kim SS, Noh CK, Cho HJ, Ahn SJ, Cho SW, Cheong JY. P556 Inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain H4 as diagnostic and prognostic indicator in patients with hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2014 April;60(1 Suppl): S254.
- Munoz LE, D de Villiers, Markham D, Whaley K, Thomas HC. Complement activation in chronic liver disease. *Clin Exp Immunol*. 1982;47:548-554.
- Dzygal A, Grubnik Y. Proteolytic system activity dysfunction in case of experimental liver cirrhosis. GISAP: Medical Science. *Pharmacology*. 2016;11:26-29.
- Генералов И.И. *Абзимная активность иммуноглобулинов*. Витебск: изд-во Витебского государственного медицинского университета. 2000;152. [Generalov II. *Abzymin activity of immunoglobulins*. Vitebsk: Publishing House of Vitebsk State Medical University. 2000;152. (In Russ.)].
- Генералов И.И., Шур И.И., Железняк Н.В. ДНК-активность иммуноглобулинов. *Реферативный журнал. Иммунология. Аллергология*. Витебск. 1992. [Generalov II, Shur II, Zhe-

- leznyak NV. DNA-ase activity of immunoglobulins. *Abstract journal. Immunology. Allergology*. Vitebsk. 1992. (In Russ.).
30. Генералов И.И., Дмитраченко Т.И., Железняк Н.В., Стычневская Е.В., Зыкова О.С., Генералова А.Г., Жерулик С.В. Абзимы с протеолитической и нуклеазной активностью при вирусных инфекциях. *Вестник ВГМУ*. 2010;9(2). [Generalov II, Dmytrachenko TI, Zheleznyak NV, Stychnevskaya EV, Zyкова OS, Generalova AG, Zherulik SV. Abzymes with proteolytic and nuclease activity in viral infections. *Bulletin of VSMU*. 2010;9(2). (In Russ.).]
 31. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2001 Sept;13(9):649-665. <https://doi.org/10.1038/nri3499>
 32. Pączek L, Michalska W, Bartłomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. *Age Ageing*. 2008 May. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn039>
 33. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Цитокины и воспаление*. 2007;6(4):3-8. [Averyanov AV. The role of neutrophilic elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokines and inflammation*. 2007;6(4):3-8. (In Russ.).]
 34. Maurice P, Blaise S, Gayral S, Debelle L, Laffargue M, Hornebeck W, Duca L. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: The elastokine concept. *Trends Cardiovasc Med*. 2013 Aug;23(6):211-221. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.12.004>
 35. Geraghty P, Rogan MP, Greene CM, Brantly ML, O'Neill SJ, Taggart CC, McElvaney NG. Alpha-1-antitrypsin aerosolized augmentation abrogates neutrophil elastase-induced expression of cathepsin B and matrix metalloproteinase 2 in vivo and in vitro. *Thorax*. 2008;63:621-626. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088559>
 36. Bonnefoy A, Legrand C. Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase. *Thromb Res*. 2000;98(4):323-332.
 37. Chua F, Laurent GJ. Neutrophil elastase: Mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *Proc ATS*. 2006;3:424-427. <https://doi.org/10.1513/pats.200603-078AW>
 38. Okamoto K, Mimura K, Murawaki Y, Yuasa I. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(7):1102-1108. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03860.x>
 39. Zhu YK, Wang BE, Shen FJ, Jia JD, Ma H. Dynamic evolution of MMP-2 gene expression and its enzymatic activities in experimental liver fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2005;13(7):509-512.
 40. Кузнецова К.П., Прошина Л.Я., Приваленко М.Н. Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови. *Лабораторное дело*. 1998;8:8-10. [Kuznetsova KP, Proshina LYa, Privalenko MN. Modification of the content of hydroxyproline in the blood serum. *Lab a business*. 1998;8:8-10. (In Russ.).]
 41. DiCamillo SJ, Yang S, Panchenko MV, Toselli PA, Naggar EF, Rich CB, Stone PJ, Nugent MA, Panchenko MP. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF-beta on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:L232-L243. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00530.2005>
 42. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev*. 2002 Dec;102(12):4751-4804.
 43. Gardiner PJ. Neutrophil elastase inhibitors. *Eur Respir Rev*. 2002;12:373-374.
 44. Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Акбашева О.Е. Активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови при метаболизме коллагена в условиях хронического течения заболеваний печени вирусной и токсической этиологии. *Бюллетень СО РАМН*. 2010;30(2). [Beloborodova EV, Beloborodova EI, Akbasheva O.E. The activity of elastase, collagenase-like proteinases and their inhibitors in blood plasma under the metabolism of collagen in conditions of chronic liver disease of viral and toxic etiology. *Bulletin of the SO RAMS*. 2010;30(2). (In Russ.).]
 45. Эфендиев А.М., Хидаятова З.Г. Роль иммунного статуса и эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе хронического гепатита С. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):186-191. [Efendiev AM, Hidayatova ZG. The role of immune status and endogenous antimicrobial peptides in the pathogenesis of chronic hepatitis C. *Kazan Med J*. 2015;96 (2) 186-191. (In Russ.).]
 46. Прищепенко В.А. Активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Аспирантские чтения-2017: Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». Самара: ООО «Офорт», 2017;70,71. [Pryshchepenka VA. Activity of neutrophilic elastase of blood serum in patients with chronic liver diseases. Postgraduate readings-2017: *Proceedings of the scientific-practical conference with international participation «Scientific achievements of young scientists of the XXI century in the framework of priority directions of the strategy of scientific and technological development of the country»*. Samara: ООО «OFORT». 2017;70-71. (In Russ.).]
 47. Барановский А.Г., Канышкова Т.Г., Могельницкий А.С., Наумов В.А., Бунева В.Н., Гусев Е.И., Бойко А.Н., Заргарова Т.А., Фаворова О.О., Невинский Г.А. Поликлональные антитела из крови и спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом эффективно гидролизуют ДНК и РНК. *Биохимия*. 1998;63(11):1459-1469. [Baranovsky AG, Kanyishkova TG, Mogelnitskiy AS, Naumov VA, Buneva VN, Gusev EI, Boyko AN, Zargarova TA, FAVOROVA OO, Nevinskiy GA. Polyclonal antibodies from blood and cerebrospinal fluid of MS patients efficiently hydrolyse DNA and RNA. *Biochemistry*. 1998;63(11):1459-1469. (In Russ.).]
 48. Канышкова Т.Г. ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из молока человека и их возможная биологическая роль. *Молекулярная биология*. 1997;31(6):1082-1091. [Kanyshkova TG. DNA- and RNA-hydrolyzing antibodies from human milk and their possible biological role. *Mol Biol*. 1997;31(6):1082-1091. (In Russ.).]
 49. Шустер А.М. Взаимодействие каталитически активных антител с ДНК. *Доклады АН СССР*. 1991;319(6):1504-1507. [Shuster AM. Interaction of catalytically active antibodies with DNA. *Reports of the Academy of sciences of the USSR*. 1991;319(6):1504-1507. (In Russ.).]
 50. Власов А.В., Барановский А.Г., Канышкова Т.Г. Субстратная специфичность ДНК- и РНК-гидролизующих антител из крови больных полиартритом и аутоиммунным тиреоидитом. *Молекулярная биология*. 1998;32:559-569. [Vlasov AV, Baranovskiy AG, Kanyishkova TG. The substrate specificity of DNA and RNA-hydrolyzing antibodies from the blood of patients with polyarthritis and autoimmune thyroiditis. *Molecular biology*. 1998;32:559-569. (In Russ.).]
 51. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991;281:9-19.
 52. Poli G, Parola M. Oxidative damage and fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1997;22:287-305.
 53. Bonkovsky HL. Iron and the liver. *Am J Med Sci*. 1991;301:32-43.
 54. Farber JL, Kyle ME, Coleman JB. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Lab Invest*. 1990;62:670-679.
 55. Черепанова А.В., Тамкович С.Н., Власов В.В., Лактионов П.П. Активность дезоксирибонуклеаз крови в норме и при патологии. *Биомедицинская химия*. 2007;53(5):488-496. [Cherepanova AV, Tamkovich SN, Vlasov VV, Laktionov PP. The

- activity of blood deoxyribonucleases in normal and pathological conditions. *Biomedical chemistry*. 2007;53(5):488-496. (In Russ.).
56. Барановский А.Г., Матюшин В.Г., Власов А.В., Забара В.Г., Наумов В.А., Жъеже Р., Бунева В.Н., Невинский Г.А. ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из крови больных различными формами вирусного гепатита. *Биохимия*. 1997;62(12):1590-1599. [Baranovsky AG, Matyushin VG, Vlasov AV, Zabara VG, Naumov VA, Zh'eze R, Buneva VN, Nevinskiy GA. DNA- and RNA-hydrolyzing antibodies from the blood of patients with various forms of viral hepatitis. *Biochemistry*. 1997;62(12):1590-1599. (In Russ.)].
 57. Sacco R, Tsutsumi T, Suzuki R, Otsuka M, Aizaki H, Sakamoto S, Matsuda M, Seki N, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Antiapoptotic regulation by hepatitis C virus core protein through up-regulation of inhibitor of caspase-activated DNase. *Virology*. 2003 Dec;317(1): 24-35.
 58. Cradick TJ, Keck K, Bradshaw S, Jamieson AC, McCaffrey AP. Zinc-finger Nucleases as a Novel Therapeutic Strategy for Targeting Hepatitis B Virus DNAs. *Molecular Therapy*. 2010 May;18(5):947-954. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.20>
 59. Hascall V, Esko JD. Hyaluronan. Essentials of Glycobiology [Internet]. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017.
 60. Aronson NN, Davidson EA. Lysosomal hyaluronidase from rat liver. II. Properties. *J Biol Chem*. 1967;242(3):441-444.
 61. Gushulak L, Hemming R, Martin D, Seyrantepe V, Pshezhetzky A, Triggs-Raine B. Hyaluronidase 1 and beta-hexosaminidase have redundant functions in hyaluronan and chondroitin sulfate degradation. *J Biol Chem*. 2012;287(20):16689. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.350447>
 62. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. 2006;106(3):818. <https://doi.org/10.1021/cr050247k>
 63. Taylor KR, Yamasaki K, Radek KA, Di Nardo A, Goodarzi H, Golenbock D, Beutler B, Gallo RL. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J Biol Chem*. 2007;282(25):1826. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606352200>
 64. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, Miyake K, Freudenberg M, Galanos C, Simon JC. Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002;195(1):99.
 65. Do Y, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of CD44 and hyaluronic acid (HA) in activation of alloreactive and antigen-specific T cells by bone marrow-derived dendritic cells. *J Immunother*. 2004;27(1):1.
 66. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:435-461.
 67. de la Motte C, Nigro J, Vasanthi A, Rho H, Kessler S, Bandyopadhyay S, Danese S, Fiocchi C, Stern R. Platelet-derived hyaluronidase 2 cleaves hyaluronan into fragments that trigger monocyte-mediated production of proinflammatory cytokines. *Am J Pathol*. 2009;174(6):2254. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080831>
 68. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a Crucial Regulator of Inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00101>
 69. Savani RC, Cao G, Pooler PM, Zaman A, Zhou Z, DeLisser HM. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2001;276(39):36770. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102273200>
 70. Slevin M, Krupinski J, Gaffney J, Matou S, West D, Delisser H, Savani RC, Kumar S. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways. *Matrix Biol*. 2007;26(1):58. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2006.08.261>
 71. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455-460. <https://doi.org/10.1002/hep.21984>
 72. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2): 271-279.
 73. Mehta P, Ploutz-Snyder R, Nandi J, Rawlins SR, Sanderson SO, Levine RA. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):928-936. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01761.x>
 74. Юпатов Г.И., Прищепенко В.А., Корнилов А.В. Гиалуронидазная активность сыворотки крови пациентов с циррозом печени. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016;5(1):48-54. [Yupatov GI, Prischepenko VA, Kornilov AV. Hyaluronidase activity of blood serum of patients with cirrhosis of the liver. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2016;5(1):48-54. (In Russ.)].

Поступила 15.03.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro201872244>

Профилактика и ранняя диагностика рака желудка

Д.м.н., проф. И.Г. БАКУЛИН¹, к.м.н. С.С. ПИРОГОВ², д.м.н., проф. Н.В. БАКУЛИНА¹,
к.м.н., доц. Е.А. СТАДНИК^{3,4}, к.м.н. Н.Н. ГОЛУБЕВ^{5*}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ²Московской научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Рак желудка занимает ведущие позиции в мире и России по показателям заболеваемости и смертности. При этом он относится к потенциально предотвратимым онкологическим заболеваниям. В обзоре проанализированы факторы риска развития рака желудка, основным из которых является инфекция *Helicobacter pylori*. Рассмотрены возможности профилактики и ранней диагностики рака желудка. Показано, что оптимальным является сочетание первичной (эрадикация *H. pylori*) и вторичной (эндоскопический скрининг и наблюдение) профилактики. Для России актуально разработать единый мультидисциплинарный подход к профилактике рака желудка на всех этапах канцерогенеза.

Ключевые слова: рак желудка, факторы риска, *Helicobacter pylori*, *H. pylori*, профилактика, канцерпревенция, скрининг, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Prophylaxis and early diagnosis of stomach cancer

I.G. BAKULIN¹, S.S. PIROGOV², N.V. BAKULINA¹, E.A. STADNIK^{3,4}, N.N. GOLUBEV⁵

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Sankt-Petersburg, Russia; ²P.A. Gertsen Moscow Research Oncological Institute affiliated with the National Medical Research Centre of Radiology, Ministry of Health of the Russia, Russia; ³I.P. Pavlov First Sankt-Petersburg State Medical University, Sankt-Petersburg, Russia; ⁴State Medical University, Sankt-Petersburg, Russia; ⁵V.A. Almazov National Medical Research Centre, Sankt-Petersburg, Russia; ⁵Polyclinic No3 General Management Department, Presidential Administration of the Russia, Moscow, Russia

Stomach cancer occupies the leading position both in the world and in Russia in terms of incidence and mortality. At the same time, it is considered to be a potentially preventable oncological disease. This review was designed to analyze risk factors of stomach cancer with special reference to the *H. pylori* infection. The possibilities of prevention and early diagnostics of gastric cancer are discussed. The optimal strategy for the prevention of gastric cancer is deemed to be the combination of eradication of *H. pylori* with endoscopic screening and observation. For Russia, it is urgent to develop a unified multidisciplinary approach to the prevention of gastric cancer at all stages of carcinogenesis.

Keywords: stomach cancer, risk factors, *Helicobacter pylori*, prevention, cancer prevention, screening, eradication of *Helicobacter pylori*.

Эпидемиология рака желудка

Во всем мире рак желудка остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Высокие показатели заболеваемости и смертности при этой патологии определяют ее чрезвычайно высокую клиническую и социальную значимость.

В структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает 5-е место в мире, уступая только раку легких, молочной железы, толстой кишки и простаты (при исключении злокачественных ново-

образований кожи). В структуре онкологической смертности рак желудка находится на 3-м месте [1]. В 2012 г. в мире было выявлено 951 600 новых случаев рака желудка, а 723 100 человек умерли от этого заболевания [2].

В России рак желудка по заболеваемости также занимает 5-е место (при исключении злокачественных новообразований кожи). В 2016 г. в нашей стране зарегистрирован 37 141 случай этого заболевания. В то же время в структуре смертности рак желудка занимает 2-е место, уступая только раку легких.

В 2016 г. зарегистрировано 29 549 случаев смерти от этой патологии [3].

По показателям запущенности (IV стадия опухолевого процесса на момент выявления) рак желудка в нашей стране занимает 3-е место после рака поджелудочной железы и глотки. В 2016 г. у 23,6% пациентов рак желудка был выявлен на III стадии заболевания, а у 40,3% — на IV стадии [4].

Поздняя диагностика рака желудка напрямую предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания. В России летальность на 1-м году с момента установления диагноза составляет 48,5% [4, 5]. В США и Европе 5-летняя выживаемость при раке желудка составляет 27 и 22% соответственно. В то же время в Японии, где около половины всех случаев рака желудка выявляются на ранних стадиях опухолевого процесса, 5-летняя выживаемость больных находится на уровне 40–60% [6–8].

Все имеющиеся данные указывают на первостепенное значение вопросов предупреждения рака желудка. В свою очередь создание системы профилактики и ранней диагностики любого распространенного онкологического заболевания невозможно без детального анализа его факторов риска.

Факторы риска рака желудка

Для рака желудка известно несколько факторов риска, клиническое значение которых может существенно различаться. По современным представлениям, ведущую роль в патогенезе этого заболевания играет инфекция *Helicobacter pylori*. На долю этого инфекционного агента может приходиться от 75 до 90% всех случаев некардиальной аденокарциномы желудка [9]. Один пациент часто может иметь несколько синергично действующих факторов риска. При этом разграничить их патогенетическую роль в каждом конкретном случае может быть затруднительно. Однако, по современным представлениям, большинство других факторов риска имеют лишь аддитивный эффект, реализующийся преимущественно на фоне хронического воспаления слизистой оболочки желудка, вызванного *H. pylori* [10].

Пол

Заболеваемость раком желудка среди мужчин в 2 раза выше, чем среди женщин. Это соотношение справедливо для популяций как с высокой, так и с низкой распространенностью этого онкологического заболевания. Такие различия в полной мере не могут быть объяснены разницей социальных и демографических показателей, факторов окружающей среды и уровнем инфицированности *H. pylori* [11]. Существует гипотеза о протективном действии эстрогенов в отношении рака желудка у женщин [12]. Показано, что более длительный репродуктив-

ный возраст женщин (ОШ=0,74; 95% ДИ 0,63–0,86) и применение заместительной гормональной терапии (ОШ=0,77; 95% ДИ 0,64–0,92) ассоциированы со снижением риска развития рака желудка [13]. Однако для более точного определения канцерпревентивной роли эстрогенов необходимы дальнейшие исследования.

Возраст

Возраст пациента является еще одним важным немодифицируемым фактором риска рака желудка. Данное онкологическое заболевание редко развивается у людей моложе 45 лет. Большинство случаев регистрируют у пациентов 60–80 лет. Замечено, что у женщин определенного возраста показатель заболеваемости аденокарциномой желудка соответствует таковому у мужчин на 10 лет моложе. Данный факт также связывают с возможным протективным действием эстрогенов [14].

Курение и употребление алкоголя

Эпидемиологические исследования демонстрируют прямую связь между раком желудка и курением. При этом у курящих риск развития кардиального рака желудка выше (ОШ=2,86; 95% ДИ 1,73–4,70), чем некардиального (ОШ=2,04; 95% ДИ 1,32–3,16) [15].

По данным проспективного исследования EPIC, отношение рисков рака желудка у курильщиков составляет 1,79 (95% ДИ 1,27–2,53), а у людей, бросивших курить, — 1,18 (95% ДИ 0,83–1,68). Вероятность рака желудка существенно уменьшается через 10 лет после прекращения употребления табачной продукции. В целом у курящих или когда-либо куривших людей риск рака желудка увеличен на 45% (ОР=1,45; 95% ДИ 1,08–1,94) [16]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), курение может быть причиной развития примерно 10% всех случаев рака желудка [17].

Последние данные демонстрируют прямую дозозависимую связь между приемом алкоголя и повышением риска развития рака желудка. Анализ результатов 20 исследований, проведенный M. Rota и соавт. [18], показал отсутствие увеличения риска рака желудка при приеме до 4 доз алкоголя в сутки. В то же время риск аденокарциномы желудка увеличивается в случае употребления от 4 до 6 доз (ОШ=1,26; 95% ДИ 1,08–1,48), особенно более 6 доз алкоголя в сутки (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,29–1,70). Примечательно, что риск рака желудка был одинаков у пациентов, инфицированных (ОШ=1,52; 95% ДИ 1,16–2,00) и не инфицированных *H. pylori* (ОШ=1,69; 95% ДИ 0,95–3,01).

Интересно отметить данные метаанализа X. Fang и соавт. [19]: риск рака желудка был ассоци-

ирован с употреблением пива (ОШ=1,21; 95% ДИ 1,02—1,43) и крепкого алкоголя (ОШ=1,22; 95% ДИ 1,05—1,43), но не вина (ОШ=1,02; 95% ДИ 0,77—1,34).

Диета с высоким содержанием соли

Употребление пищи с добавлением большого количества соли связано с повышенным риском рака желудка. Метаанализ 7 проспективных исследований продемонстрировал увеличение риска развития рака желудка при диете как с высоким (ОР=1,68; 95% ДИ 1,17—2,41), так и с умеренным содержанием соли (ОР=1,41; ДИ 1,03—1,93) [20]. Эти результаты были подтверждены работой X. Fang и соавт. [19], продемонстрировавшими, что увеличение в рационе соли на 5 г в сутки повышает риск рака желудка на 12%.

Существует точка зрения, что соль способна потенцировать процессы желудочного канцерогенеза преимущественно у пациентов с хеликобактерным гастритом, однако она не в полной мере подтверждается результатами имеющихся исследований [21, 22].

Одной из причин постепенного снижения частоты развития рака желудка во многих популяциях за последние 50 лет считают широкое использование в быту домашних холодильников, значительно уменьшившее потребность в использовании соли в качестве консерванта продуктов питания. В частности, в Корее почти 3-кратное снижение показателя смертности от рака желудка независимо и статистически значимо прямо коррелирует с увеличением числа холодильников в домовладениях (0,49 в 1979 г. и 1,86 в 2006 г.) [23].

Профессиональные вредности

По данным эпидемиологических исследований, риск рака желудка умеренно повышен у людей, подвергающихся воздействию асбеста (стандартный коэффициент смертности 1,19; 95% ДИ 1,06—1,34), хрома (ОШ=1,27; 95% ДИ 1,18—1,38) [24, 25].

Генетические особенности организма человека

Семейный анамнез рака желудка связан с 2—10-кратным повышением риска развития этого злокачественного образования [26]. Точные механизмы до конца не расшифрованы. Показано, что у лиц, чьи родственники первой линии родства страдали раком желудка, в сравнении с общей популяцией чаще выявляются инфекция *H. pylori* (ОШ=1,92; 95% ДИ 1,42—2,61), атрофия (ОШ=2,20; 95% ДИ 1,26—3,82) и метаплазия (ОШ=1,98; ДИ 1,36—2,88) слизистой оболочки желудка [27].

Большое значение уделяется генетическим особенностям организма человека, модулирующим эффекты *H. pylori* и факторов внешней среды. В каче-

стве факторов риска рака желудка идентифицирован ряд полиморфизмов генов, ответственных за воспалительный ответ, репарацию ДНК, онкопрессию и метаболизм канцерогенов [28, 29]. Тем не менее клиническое значение полиморфизмов в отношении sporadического рака желудка остается до конца неопределенным. Ни один из молекулярно-генетических маркеров пока не рекомендован к применению в практике [30].

Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям недавно была создана новая классификация sporadического рака желудка, включающая четыре типа этого заболевания: Эпштейна—Барр-ассоциированный рак желудка, рак желудка, обусловленный микросателлитной нестабильностью, рак желудка со стабильным геномом и рак желудка с хромосомной нестабильностью [31]. Клиническое значение такого разделения до конца не установлено. Возможно, оно станет основой для создания единой морфомолекулярной классификации рака желудка, которая определит персонализированный подход к выбору тактики лечения [32].

В отдельную группу выделяют пациентов с наследственным диффузным раком желудка, обусловленным наличием мутации гена CDH1. Их доля составляет от 1 до 3% от всех случаев этого онкологического заболевания. Повышенный риск рака желудка имеют лица с синдромами Линча, Пейтца—Егерса, Ли—Фраумени, Коудена, семейным аденоматозным полипозом, MUTYH-ассоциированным аденоматозным полипозом, ювенильным полипозным синдромом, наследственным раком молочной железы и яичников. Эта категория пациентов в обзоре не рассматривается [33].

Вирус Эпштейна—Барр

По современным данным, вирус Эпштейна—Барр выявляется в клетках опухоли у 5—17% больных раком желудка, что указывает на его возможную роль в патогенезе этого заболевания [34]. Имеются данные о синергическом канцерогенном действии этого вируса и *H. pylori* [35].

Вирус Эпштейна—Барр чаще ассоциирован с кардиальным (13%), чем с антральным раком желудка (5%). При злокачественных новообразованиях культуры резецированного желудка он определяется в 35% [36]. Вирус Эпштейна—Барр может служить дополнительным прогностическим фактором при раке желудка, так как связан с более низкой смертностью пациентов (ОШ=0,72; 95% ДИ 0,61—0,86) [37].

Прием ингибиторов протонной помпы

Прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) до последнего времени не рассматривался как непо-

средственный фактор риска развития рака желудка у человека. Было показано, что у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом кислотосупрессия ведет к развитию пангастрита и атрофии слизистой оболочки желудка [38—40]. В экспериментальных исследованиях на монгольских песчанках, инфицированных *H. pylori*, продемонстрирована возможность развития аденокарциномы желудка на фоне применения ИПП [41]. В комплексе эти данные позволили экспертам IV Маастрихтского консенсуса рекомендовать проведение эрадикации *H. pylori* с целью профилактики рака желудка пациентам, длительно принимающим ИПП [42].

Новые данные по этому вопросу были получены в ходе двух крупных ретроспективных эпидемиологических исследований, проведенных в Швеции и Китае. N. Brusselaers и соавт. [43] проанализировали данные 797 067 пациентов, получавших длительную терапию ИПП на протяжении 6 мес и более. В этой когорте в сравнении с общей популяцией стандартизованный коэффициент заболеваемости раком желудка был выше более чем в 3 раза (3,38; 95% ДИ 3,23—3,53). При этом более высокая заболеваемость отмечалась у пациентов как мужского, так и женского пола во всех возрастных группах. Обращал на себя внимание очень высокий стандартизованный коэффициент заболеваемости среди пациентов моложе 40 лет (22,76; 95% ДИ 15,94—31,52).

В исследование К. Cheung и соавт. [44] были включены 63 397 пациентов, длительно принимавших ИПП и ранее прошедших антихеликобактерную терапию первой линии. Длительный прием ИПП был связан с повышением риска развития рака желудка в 2,4 раза (ОР=2,44; 95% ДИ 1,42—4,20), который возрастал при увеличении длительности терапии. Авторы сделали вывод о наличии повышенного риска рака желудка у пациентов, длительно принимающих ИПП, даже после проведения эрадикации инфекции *H. pylori*. Необходимо отметить, что на результат данной работы могли повлиять некоторые спорные моменты в дизайне исследования [45].

Все накопившиеся данные позволяют считать длительный прием ИПП потенциальным независимым фактором риска рака желудка. По этому вопросу необходимы дальнейшие экспериментальные и проспективные клинические исследования. Однако уже сейчас клиницистам необходимо более взвешенно подходить к применению длительной терапии ИПП, которую должны получать только пациенты по показаниям. В частности, пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и таким ее осложнением, как пищевод Барретта, показано длительное применение ИПП с целью канцерпревенции пищевода.

Аутоиммунный атрофический гастрит и В₁₂-дефицитная анемия

Аутоиммунный гастрит традиционно рассматривается в качестве предраковой патологии. Гипергастринемия, связанная с тяжелой атрофией кислотопродуцирующих желез тела желудка, может вести к развитию нейроэндокринных опухолей (НЭО) I типа [46]. Показано, что у пациентов с пернициозной анемией существенно повышен риск некардиального рака желудка (ОШ=2,18; 95% ДИ 1,94—2,45) и НЭО I типа (ОШ=11,43; 95% ДИ 8,90—14,69) [47].

При этом следует учитывать, что аутоиммунный гастрит часто сочетается с инфекцией *H. pylori*. Ретроспективно определить роль каждого из указанных факторов в процессах канцерогенеза может быть весьма затруднительно. По некоторым данным, для развития аденокарциномы желудка при аутоиммунном гастрите в большинстве случаев требуется его сочетание с инфекцией *H. pylori* [48, 49].

Резекция желудка в анамнезе

Дистальная резекция желудка по поводу доброкачественных заболеваний (наиболее часто — язвенная болезнь) была идентифицирована в качестве фактора риска рака желудка еще до открытия инфекции *H. pylori*. По некоторым данным, риск инвазивного рака после резекции желудка увеличивается более чем в 2 раза, однако только через 30 лет после проведения операции (стандартный коэффициент заболеваемости 2,29; 95% ДИ 1,38—3,57) [50]. При этом окончательно не ясно, какое значение имеют факторы, непосредственно связанные с операцией (например, желчный рефлюкс), а какое — с *H. pylori*, практически всегда имеющейся у данной категории пациентов.

Болезнь Менетрие

Болезнь Менетрие относится к редким предраковым заболеваниям желудка. Риск рака при этой патологии точно не известен, однако в литературе содержится большое количество сообщений о такой ассоциации [51].

Инфекция *Helicobacter pylori*

Опубликованные в 2017 г. результаты глобального систематического обзора показали, что приблизительно 4,4 млрд человек во всем мире инфицированы *H. pylori* [52]. Имеющиеся результаты исследования распространенности *H. pylori* у взрослого населения различных регионов России подтверждают неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в нашей стране с уровнем инфицированности, колеблющимся от 50 до 76% [53].

На сегодняшний день большое количество данных свидетельствует о прямой связи инфекции *H. pylori* и

хронического воспаления слизистой оболочки желудка с аденокарциномой этого органа. Международное агентство по изучению рака относит *H. pylori* к канцерогенам I порядка. Данный микроорганизм является необходимой, но недостаточной причиной развития некардиального рака желудка. Патогенез этого заболевания сложен и модулируется до конца не расшифрованным взаимодействием генетических факторов организма человека, вирулентными факторами конкретного штамма *H. pylori* и воздействием окружающей среды. [54].

Наряду с вирусами гепатитов В и С, а также вирусом папилломы человека *H. pylori* относят к группе наиболее распространенных канцерогенных факторов инфекционной природы. В 2008 г. в мире из 12,7 млн новых случаев рака около 2 млн (16,1%) были связаны с инфекционными агентами. В свою очередь 660 тыс. (32,5%) из них были ассоциированы с *H. pylori* [9].

Инфекция *H. pylori* увеличивает риск некардиального рака желудка в 6 раз (ОШ=5,9; 95% ДИ 3,4—10,3) [55]. При этом наличие CagA-позитивных штаммов этого микроорганизма может повышать риск в 28 раз [56]. В России CagA-позитивные штаммы широко распространены [57].

По современным представлениям, инфекция *H. pylori* служит основным фактором, запускающим хроническое воспаление слизистой оболочки желудка — хронический хеликобактерный гастрит. Клетки воспалительного инфильтрата являются источником генотоксических субстанций — активных форм кислорода и азота, повреждающих ДНК [29, 58, 59].

Хроническое воспаление служит стартовой площадкой в развитии процесса желудочного канцерогенеза, получившего название каскада Корреа [60]. Оптимальные условия для размножения бактерии *H. pylori* создаются при близких к нейтральным значениям pH. Соответственно при физиологическом уровне секреции соляной кислоты воспаление, вызванное данной инфекцией, первоначально ограничено преимущественно антральным отделом желудка (антральный гастрит). С течением времени оно медленно распространяется на кислотопродуцирующую слизистую оболочку тела желудка, вызывая гибель желез и развитие атрофического гастрита [61—63]. Параллельно с развитием атрофии происходит нарушение дифференцировки эпителия желудочных желез с формированием псевдопилорической и кишечной метаплазии [64]. Следующим шагом в каскаде канцерогенеза является развитие интраэпителиальной неоплазии (дисплазия) эпителия выстилки желудочных желез. Гранью, отделяющей интраэпителиальную неоплазию высокой степени от раннего инвазивного рака желудка, является

разрушение базальной мембраны слизистой оболочки [65, 66].

Риск рака желудка на этапах каскада Корреа существенно отличается. Данные исследований, проведенных в разных популяциях, могут значительно различаться. В целом риск прогрессирования до рака желудка составляет 0—1,8% в год при атрофическом гастрите, 0—10% при кишечной метаплазии и 0—73% при интраэпителиальной неоплазии [67].

В качестве примера можно привести недавно опубликованное шведское исследование, в котором проанализированы данные более 405 тыс. пациентов. За 20 лет наблюдения рак желудка был выявлен у 1 из 256 пациентов с исходно нормальной слизистой оболочкой, у 1 из 85 с неатрофическим гастритом, у 1 из 50 с атрофическим гастритом, у 1 из 39 с кишечной метаплазией и у 1 из 19 обследованных с интраэпителиальной неоплазией [68].

В связи с изложенным еще более очевидной видится роль своевременной эффективной диагностики инфекции *H. pylori* [69].

Нехеликобактерный гастрит

О нехеликобактерном гастрите говорят при наличии воспаления слизистой оболочки желудка, по морфологии схожего с хеликобактерным гастритом. При этом гистологическое исследование с применением специальных методик, а также другие инвазивные и неинвазивные методы диагностики не позволяют выявить сам микроорганизм. Нехеликобактерный гастрит нельзя отождествлять с другими, более редкими вариантами гастрита (аутоиммунный, лимфоцитарный, эозинофильный и т.д.), чьи морфологические особенности хорошо известны. Признаки нехеликобактерного гастрита могут иметь пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, однако лишь 3,5% лиц с нехеликобактерным гастритом страдают болезнью Крона или язвенным колитом [70].

Роль нехеликобактерного гастрита в патогенезе рака желудка пока не установлена. По данным нескольких исследований, проведенных в США, среди пациентов с хроническим гастритом доля нехеликобактерного гастрита может составлять 11—17%. Известно, что частота развития эрозий и язв на фоне нехеликобактерного гастрита может не отличаться от таковых показателей при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*. В 6—13% случаев при нехеликобактерном гастрите регистрируют признаки атрофии и кишечной метаплазии [70, 71].

Профилактика и ранняя диагностика рака желудка

На сегодняшний день признано, что рак желудка является «подходящим» заболеванием для созда-

ния многоуровневой системы канцерпревенции. Известны основные факторы риска этого заболевания. В арсенале врача имеются методы первичной профилактики и ранней диагностики аденокарциномы желудка [72].

Все мероприятия по канцерпревенции можно условно разделить на три раздела [73].

— Первичная профилактика: устранение или уменьшение влияния факторов риска, повышение резистентности организма к воздействию факторов риска.

— Вторичная профилактика: диагностика (преимущественно посредством скрининга) и лечение заболевания на ранних доклинических стадиях.

— Третичная профилактика: лечение и реабилитация после проведения радикального лечения, а также своевременная диагностика метастатического рака.

В профилактике некардиального рака желудка можно потенциально выделить пять основных направлений [73]:

- модификация образа жизни;
- эрадикация *H. pylori*;
- скрининг с целью выявления рака желудка на ранних стадиях заболевания;
- наблюдение за пациентами с ранее выявленными предраковыми состояниями слизистой оболочки желудка;
- профилактика и ранняя диагностика метастатического рака желудка после проведения радикального оперативного (резекция) или эндоскопического лечения.

Модификация образа жизни

Важность прекращения курения, в том числе с целью профилактики различных онкологических заболеваний, не требует отдельных комментариев [74]. Следует помнить, что риск рака желудка после отказа от табака снижается постепенно, в течение примерно 10 лет, но полностью не нивелируется [16]. В связи с этим первостепенное значение должно иметь первичная профилактика курения.

Отказ или ограниченное употребление алкоголя традиционно входит в комплекс мер, обеспечивающих здоровый образ жизни. Канцерогенной дозой можно считать употребление 4 доз и более алкоголя в сутки. Большим риском сопровождается употребление крепких напитков и пива [18, 19].

Потенциальная канцерпревентивная роль диеты с высоким содержанием свежих фруктов и овощей остается вопросом обсуждения. По данным крупного европейского проспективного эпидемиологического исследования EPIC, увеличение употребления этих продуктов сопровождается крайне незначительным снижением риска рака желудка (ОШ=0,97; 95% ДИ 0,96—0,99) [75]. В то же время

результаты метаанализа 13 исследований продемонстрировали снижение риска рака желудка при употреблении большого количества фруктов (ОШ=0,61; 95% ДИ 0,44—0,84) и овощей (ОШ=0,75; 95% ДИ 0,59—0,95) [76].

Некоторым защитным действием в отношении рака желудка может обладать зеленый чай. Метаанализ 13 исследований показал снижение риска рака желудка при употреблении 6 чашек зеленого чая в день (ОШ=0,79; 95% ДИ 0,63—0,97) и при приеме этого напитка на протяжении 25 лет (ОШ=0,59; 95% ДИ 0,42—0,82). Напротив, употребление очень горячего зеленого чая было связано с повышенным риском рака желудка (ОШ=7,60; 95% ДИ 1,67—34,6) [77]. Учитывая противоречивость имеющихся данных, зеленый чай не может быть рекомендован в качестве рутинной меры канцерпревенции желудка [78]. Уменьшение количества потребляемой соли до 5 г в сутки в настоящее время рекомендуют как меру профилактики рака желудка. Величина канцерпротективного эффекта такой модификации диеты точно не известна [74, 79].

Результатирующее влияние здорового образа жизни на риск рака желудка недавно было продемонстрировано при новом анализе результатов уже упоминавшегося исследования EPIC. Риск некардиального рака желудка оказался существенно ниже у некурящих людей, умеренно употребляющих или не употребляющих алкоголь и придерживающихся средиземноморской диеты (ОШ=0,53; 95% ДИ 0,32—0,87) [80].

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Эрадикация инфекции *H. pylori* является основной мерой первичной профилактики некардиального спорадического рака желудка. Данные метаанализов, опубликованные к настоящему времени, демонстрируют снижение заболеваемости раком желудка после успешной антихеликобактерной терапии. Так, в работе Y. Lee и соавт. [81] показано общее снижение риска рака желудка после эрадикации *H. pylori* (отношение частот заболеваемости 0,53; 95% ДИ 0,44—0,64). Отмечено его уменьшение как в группе бессимптомных пациентов с инфекцией *H. pylori* (отношение частот заболеваемости 0,62; 95% ДИ 0,49—0,79), так и у пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию рака желудка (отношение частот заболеваемости 0,46; 95% ДИ 0,35—0,60).

Эти данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа 7 исследований, в которые включали только инфицированных *H. pylori* бессимптомных пациентов (ОШ=0,67; 95% ДИ 0,48—0,95). Следует отметить, что показатель *number needed to treat* составляет при этом 125,5 (95% ДИ 70,0—800,9) [82].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что эрадикация *H. pylori* ведет к регрессу воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и излечению хронического хеликобактерного гастрита [83, 84]. Устранение этиологического фактора на стадии неатрофического гастрита предупреждает прогрессирование заболевания и развитие предраковых состояний слизистой оболочки желудка [85].

Чрезвычайно важным является вопрос о возможной обратимости атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка после эрадикации *H. pylori*. По современным представлениям, элиминация данного микроорганизма может вести к регрессу атрофии желез желудка в антральном отделе и теле желудка [86].

В то же время кишечная метаплазия в каскаде Корреа является своеобразной «точкой невозврата». На этом этапе успешная антихеликобактерная терапия способна лишь затормозить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка, однако не приводит к их обратному развитию. В метаанализе Н. Chen и соавт. [87] было показано, что эрадикация *H. pylori* статистически достоверно снижает риск рака желудка (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,48—0,85). Анализ подгрупп продемонстрировал еще большее уменьшение риска рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом (ОШ=0,25; 95% ДИ 0,08—0,81), но не у пациентов с кишечной метаплазией и дисплазией (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,59—1,31).

В целом эрадикация *H. pylori* должна проводиться на этапе неатрофического гастрита, когда ее эффект в качестве меры канцерпревенции наиболее высок. Проведение антихеликобактерной терапии у пациентов с атрофией и метаплазией слизистой оболочки также абсолютно необходимо, однако такие лица нуждаются в дальнейшем наблюдении в рамках вторичной профилактики [10].

Следует учитывать, что для более точной оценки канцерпротективного эффекта эрадикации *H. pylori* необходимы чрезвычайно крупные и длительные исследования. Так, для обеспечения адекватной мощности исследования, которое могло бы продемонстрировать 50% снижение риска рака желудка, нужно наблюдать более 17 тыс. пациентов в течение минимум 10 лет [88].

Результаты первого исследования (Shandong Intervention Trial), напрямую продемонстрировавшего статистически значимое снижение риска рака желудка после проведения эрадикации, были опубликованы в 2012 г. В течение 14,7 года наблюдали три группы пациентов с плацебо-контролем: получавших антихеликобактерную терапию (омепразол и амоксициллин в течение 2 нед), получавших экс-

тракт и масло чеснока и получавших комплекс антиоксидантов (витамины С и Е, селен) в течение 7 лет.

В 1-й группе было зарегистрировано статистически значимое снижение риска развития рака желудка на 39% (ОШ=0,61; 95% ДИ 0,38—0,96) и схожее, но не статистически значимое снижение смертности от этого заболевания (ОШ=0,67; 95% ДИ 0,36—1,28). В остальных группах статистически значимого снижения заболеваемости раком желудка выявлено не было [89].

В настоящее время в Китае проводят крупное проспективное исследование с участием более 180 тыс. человек, в ходе которого авторы предполагают комплексно оценить положительные и отрицательные стороны эрадикации *H. pylori* в качестве стратегии канцерпревенции желудка на популяционном уровне. Публикацию окончательных результатов этой работы можно ожидать через несколько лет [90].

Параллельно не менее значимые проспективные программы проводятся на Тайване, в Корее и Европе [91—93].

Следует отметить, что в Японии не планируются крупные исследования в данной области. Стратегия борьбы с раком желудка в этой стране уже включает проведение массовой эрадикации *H. pylori* примерно 2 млн человек в год. Ожидается, что к 2030 г. такой подход позволит снизить заболеваемость в 2 раза [94].

К настоящему времени в соответствии с рекомендациями экспертов Киотского и V Маастрихтского консенсуса антихеликобактерная терапия должна быть рекомендована всем пациентам с инфекцией *H. pylori* при отсутствии противопоказаний [10, 95]. На уровне повседневной клинической практики такая стратегия может столкнуться со значительными препятствиями. Отмечается повсеместный рост резистентности *H. pylori* к наиболее часто назначаемым антимикробным препаратам. К сожалению, Россия не стала в этом плане исключением [96]. Во многих регионах мира из-за снижения чувствительности микроорганизма к антибиотикам (в особенности к кларитромицину, левофлоксацину и метронидазолу) эффективность ряда широко используемых режимов эрадикации снизилась до неприемлемо низкого уровня [97]. Наиболее сильно это сказалось на схеме тройной терапии в составе ИПП, кларитромицина и амоксициллина [98].

Ответом на эти неблагоприятные явления должно стать применение в клинической практике только оптимизированных схем, с первой попытки обеспечивающих высокую эффективность эрадикации *H. pylori* (в идеале более 90—95%) [98].

К настоящему времени клиницисты имеют в арсенале ряд инструментов, позволяющих повысить эффективность антихеликобактерной терапии.

К ним относят пролонгацию терапии до 14 дней, назначение двойных доз ИПП, применение пробиотиков. Одним из наиболее универсальных способов оптимизации антихеликобактерной терапии является включение в ее состав висмута трикалия дицитрата [99]. Это связано с абсолютным отсутствием резистентности *H. pylori* к этому препарату и возможностью преодоления устойчивости данного микроорганизма к антибиотикам при применении солей висмута [98, 100].

Добавление солей висмута к схеме терапии в целом повышает эффективность эрадикации примерно на 20%, а при наличии у пациента кларитромицин- или левофлоксацин-резистентных штаммов бактерии — уже на 30—40%. Комбинация солей висмута с антибиотиками ведет к сложению их антибактериальных эффектов и преодолению антибиотикорезистентности [99, 101, 102].

Висмута трикалия дицитрат остается единственным препаратом, в полной мере сохранившим свою антихеликобактерную активность. Он входит в схемы всех линий эрадикационной терапии и включен в европейские, российские, американские и китайские клинические рекомендации [10, 99, 103—105].

Разработка новых эффективных схем лечения инфекции *H. pylori* на основе солей висмута может компенсировать отсутствие новых антибиотиков, активных в отношении данной бактерии, и косвенно снизить показатели заболеваемости раком желудка [106, 107].

В аспекте применения солей висмута при хроническом гастрите немаловажное значение могут иметь его антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Гастропротективные свойства данного препарата не ограничиваются образованием защитной пленки на поверхности язвы и активацией продукции простагландина E_2 . Показано, что висмут проникает внутрь клеток слизистой оболочки желудка и кишки, взаимодействуя там со многими белками. Такие эффекты висмута могут модулировать процессы цитопротекции слизистой оболочки и требуют дальнейшего изучения [108].

Хорошо известно, что генотоксические активные формы кислорода, продуцируемые клетками воспалительного инфильтрата, способны вызывать двунитевые повреждения ДНК, индуцирующие развитие неопластических изменений [109, 110]. В экспериментальной работе D. Bagchi и соавт. [111] было показано, что висмут связывает активные формы кислорода, подавляя перекисное окисление липидов и защищая ДНК клеток слизистой оболочки желудка от повреждения.

В сравнительном исследовании А.В. Кононова и соавт. [112] изучали антиоксидантное действие 4-не-

дельного курса приема висмута трикалия дицитрата в отношении ДНК клеток генеративной зоны слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим атрофическим хеликобактерным гастритом, которым была проведена эрадикация *H. pylori*. Было показано статистически значимое снижение уровня повреждения ДНК в слизистой оболочке желудка в группе с пролонгированным приемом висмута. В группе сравнения, где пациенты получали только стандартную тройную терапию, таких изменений зафиксировано не было. Авторы сделали вывод о защитном эффекте висмута на клетки генеративной зоны желудочных желез желудка, являющиеся цитопротективной мишенью данного лекарственного средства, что потенциально может служить мерой профилактики рака желудка.

По данным Д.С. Бордина и соавт. [113], 4-недельный прием висмута трикалия дицитрата при хроническом хеликобактерном гастрите ведет к уменьшению выраженности воспаления слизистой оболочки желудка у 100% пациентов даже без эрадикации инфекции.

Помимо антибактериальных и антиоксидантных свойств, в последнее время в поле зрения ученых попали и противоопухолевые свойства висмута [107]. В частности, было показано, что некоторые соединения висмута обладают цитотоксическим действием в отношении клеток аденокарциномы желудка, толстой кишки и гепатоцеллюлярного рака. Механизм такого воздействия связан с индукцией апоптоза раковых клеток [114].

Полученные результаты еще раз демонстрируют, что гастропротективные возможности висмута трикалия дицитрата выходят за пределы непосредственно антихеликобактерного эффекта препарата. Они могут найти применение как при хеликобактерном, так и при нехеликобактерном хроническом гастрите. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации при хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4—8 нед для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка [115].

Скрининг рака желудка

Широкомасштабные национальные популяционные программы скрининга рака желудка в бессимптомной популяции существуют только в Японии и Южной Корее. Скрининг предполагает проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с интервалами в 2—3 года начиная с 40 лет (Корея) и 50 лет (Япония) [94, 116].

В странах с низкой заболеваемостью раком желудка, в частности в США, массовый популяцион-

ный скрининг рака не ведет к снижению смертности и экономически неэффективен [117].

В России нет национальных программ скрининга онкологических заболеваний, в том числе и рака желудка. Создание и проведение таких программ требует больших ресурсов системы здравоохранения, отлаженной системы междисциплинарного взаимодействия на всех уровнях оказания медицинской помощи. Их целесообразность в идеале должна быть подтверждена региональными пилотными исследованиями [118].

В настоящее время в отечественных клиниках используют элементы несистематического оппортунистического скрининга, которые могут быть полезны конкретному пациенту, но сами по себе, по видимому, не смогут изменить ситуацию на уровне популяции. Тем не менее практическим врачам следует помнить о такой возможности, особенно при обращении пациентов, имеющих сочетание наиболее значимых факторов риска рака желудка (инфекция *H. pylori*, ранее выявленный атрофический гастрит, отягощенный семейный анамнез).

Наблюдение за пациентами с предраковыми состояниями слизистой оболочки желудка

Вторичная профилактика рака желудка представляет собой комплекс мер по наблюдению пациентов с предраковыми состояниями слизистой оболочки. Основной целью данных мероприятий является выявление аденокарциномы желудка на ранних стадиях опухолевого процесса.

В отличие от первичной, вторичная профилактика требует затраты значительно больших финансовых средств и медицинских ресурсов. Ее качество во многом зависит от доступности современных эндоскопических технологий, хорошей подготовки врачей-эндоскопистов, стандартизированных протоколов эндоскопической и морфологической диагностики [119–122].

В соответствии с европейскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с предраковой патологией желудка эндоскопический мониторинг должен быть рекомендован пациентам с распространенной атрофией и кишечной метаплазией антрального отдела и тела желудка с частотой 1 раз в 3 года. С точки зрения доказательной медицины отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости эндоскопического мониторинга лиц с неатрофическим гастритом, легкой/умеренной атрофией и кишечной метаплазией антрального отдела желудка [30].

При интраэпителиальной неоплазии (дисплазия) низкой степени и отсутствии эндоскопически видимых очаговых патологических изменений слизистой оболочки желудка повторные эндоскопиче-

ское и гистологическое исследования необходимо провести через год. В случае выявления видимого патологического участка с целью получения более точного гистологического диагноза показано его эндоскопическое удаление методом резекции слизистой оболочки или резекции с диссекцией в подслизистом слое. При интраэпителиальной неоплазии (дисплазия) высокой степени без видимого очагового изменения слизистой желудка показано немедленное повторное эндоскопическое исследование с проведением множественной биопсии. Повторные исследования должны быть выполнены через 6–12 мес [30].

Профилактика и ранняя диагностика метакронного рака желудка

В случае успешного радикального лечения рака желудка в объеме хирургической или эндоскопической резекции опухоли оставшаяся слизистая оболочка может служить плацдармом для развития метакронного рака желудка. После эндоскопической резекции слизистой оболочки частота метакронного рака желудка составляет, по разным данным, от 2,7 до 15,6%. Таким пациентам должны быть рекомендованы мероприятия по третичной профилактике этого заболевания [123].

Для раннего выявления метакронных опухолей желудка показаны регулярные эндоскопические исследования с частотой 1–2 раза в год [124].

При наличии инфекции *H. pylori* всем пациентам этой категории рекомендована ее эрадикация [10]. Данные о канцерпротективном эффекте антихеликобактерной терапии как меры третичной профилактики желудка на сегодняшний день остаются несколько противоречивыми. Результаты прошедших проспективных рандомизированных исследований неоднозначны [125, 126]. В то же время метаанализ проспективных и ретроспективных исследований показал существенное снижение риска развития метакронного рака желудка после элиминации *H. pylori* (ОШ=0,39; 95% ДИ 0,25–0,59) [127].

Заключение

К настоящему времени рак желудка можно рассматривать как потенциально предотвратимое заболевание. Стратегия борьбы с данной патологией, без сомнения, должна комбинировать основные возможности первичной, вторичной и третичной профилактики. Границы между ними являются условными. Такие меры первичной профилактики, как модификация образа жизни и эрадикация *H. pylori*, в обязательном порядке должны быть рекомендованы пациентам с предраковыми состояниями слизистой оболочки или после резекции желудка.

Создание программ профилактики наиболее распространенных злокачественных новообразований органов пищеварения (и в частности рака желудка) требует совместной работы организаторов здравоохранения, терапевтов, гастроэнтерологов, эндоскопистов и онкологов. Важно иметь единый подход к ведению пациентов на всех этапах канцерогенеза желудка, обеспечивающий гибкую стандартизацию и преемственность профилактических и лечебных мероприятий.

Скрининг на популяционном уровне и тотальная эрадикация *H. pylori* требуют огромных организационных и финансовых ресурсов. Их внедрения в нашей стране трудно ожидать в ближайшее время. Кроме того, целесообразность таких мероприятий в российской популяции в идеале должна быть подтверждена результатами локальных проектов.

Уже сейчас в повседневной клинической практике внимание специалистов должно быть сосредоточено на пациентах, имеющих высокий риск рака желудка. Как правило, это лица в возрасте старше 45—50 лет. В то же время следует учитывать, что антихеликобактерная терапия, являющаяся наиболее эффективной мерой канцеропревенции желудка, максимально результативна у молодых пациентов с

неатрофическим хеликобактерным гастритом. Эрадикация *H. pylori* в молодом возрасте потенциально предупреждает передачу инфекции их детям и дальнейшее распространение бактерии в популяции [91].

Следует еще раз подчеркнуть, что основной причиной развития рака желудка служит длительно текущее хроническое воспаление его слизистой оболочки. На этом фоне свою вспомогательную роль в качестве канцерогенов играют и другие факторы — избыточное потребление соли, крепкий алкоголь, курение, дефицит в рационе антиоксидантов. Наиболее рациональным способом профилактики рака желудка является как можно более раннее устранение воспаления и восстановление нормального строения слизистой оболочки желудка. При хроническом хеликобактерном гастрите это достигается эрадикацией инфекции *H. pylori* с последующим курсовым применением висмута трикалия дидцетрата. Однако монотерапия препаратом висмута, учитывая его антиоксидантные и противовоспалительные свойства, также может быть востребована и при нехеликобактерном гастрите.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018;250. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. *Zlokachestvennye novooorzovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. М.: МНИОИ им. П.А. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2018;250. (In Russ.)].
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2017;236. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. *Sostoyanie onkologicheskoi pooshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu*. М.: МНИОИ им. П.А. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2017;236 (In Russ.)].
5. Поддубный Б.К., Кашин С.В., Иваников И.О. Рак желудка: современное состояние проблемы и новые возможности эндоскопической диагностики. *Современная онкология*. 2011;13(3):61-67. [Poddubnyi BK, Kashin SV, Ivanikov IO. Gastric cancer: state-of-the-art and new endoscopic diagnostic possibilities. *Sovremennaya onkologiya*. 2011;13(3):61-67. (In Russ.)].
6. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol*. 1995;13:19-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.19>
7. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EURO CARE Working Group. EURO CARE Working Group EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995—1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-991. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.018>
8. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*. 2005;81:419-424. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.029330>
9. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/ Florence consensus report. *Gut*. 2016;66:6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>
11. Lindblad M, Rodriguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested casecontrol study. *Cancer Causes Control*. 2005;16:285-294. <https://doi.org/10.1007/s10552-004-3485-7>
12. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2008; 44:2397-2403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.031>
13. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions and gastric cancer risk: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):20-38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0834>

14. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(4):633-649. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.04.008>
15. Freedman MD, Abner CC, Leitzman NF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1424-1433. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm051>
16. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003;107:629-634. <https://doi.org/10.1002/ijc.11426>
17. IARC. IARC Management on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 83: *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004.
18. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang ZF, Ito H, Hu J, Johnson KC, Palli D, Ferraroni M, Yu GP, Muscat J, Lunet N, Peleteiro B, Ye W, Song H, Zaridze D, Maximovitch D, Guevara M, Fernández-Villa T, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Wolk A, Orsini N, Bellavia A, Hakansson N, Mu L, Persiani R, Kurtz RC, Lagiou A, Lagiou P, Galeone C, Bonzi R, Boffetta P, Boccia S, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer.* 2017;141(10):1950-1962. <https://doi.org/10.1002/ijc.30891>
19. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, Shao D, Liang H, Li Y, Wang F, Min J. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response metaanalysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer.* 2015;51(18):2820-2832. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.010>
20. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2012;31:489-498. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.003>
21. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104:198-207. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605993>
22. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119:196-201. <https://doi.org/10.1002/ijc.21822>
23. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, Gwack J, Jung EJ, Cho LY, Yang JJ, Yoo KY. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1497-1502. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9823-7>
24. Peng WJ, Jia XJ, Wei BG, Yang LS, Yu Y, Zhang L. Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(7):1141-1149. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1791-3>
25. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a metaanalysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med.* 2015;72(2):151-159. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102178>
26. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(2):237-242. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605380>
27. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolos D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(9):1128-1133. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283398d37>
28. Mommersteeg MC, Yu J, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. Genetic host factors in *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1869(1):42-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.11.003>
29. Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1153-1162. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.059>
30. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European *Helicobacter* Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. 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. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291491>
31. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513:202-209.
32. Rocken C. Molecular classification of gastric cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2017;17(3):293-301. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
33. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Schreiber KE, Hardwick RH, Ausems MG, Bardram L, Benusiglio PR, Bisseling TM, Blair V, Bleiker E, Boussioutas A, Cats A, Coit D, DeGregorio L, Figueiredo J, Ford JM, Heijkoop E, Hermens R, Humar B, Kaurah P, Keller G, Lai J, Ligtenberg MJ, O'Donovan M, Oliveira C, Pinheiro H, Ragnath K, Rasenberg E, Richardson S, Roviello F, Schackert H, Seruca R, Taylor A, Ter Huurne A, Tischkowitz M, Joe ST, van Dijk B, van Grieken NC, van Hillegersberg R, van Sandick JW, Vehof R, van Krieken JH, Fitzgerald RC. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-374. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>
34. Chen XZ, Chen H, Castro FA, Hu JK, Brenner H. Epstein-barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(20):e792. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000792>
35. Singh S, Jha HC. Status of Epstein-Barr virus coinfection with *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Journal of Oncology.* 2017;2017:Article ID 3456264. <https://doi.org/10.1155/2017/3456264>
36. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Metaanalysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 2009;137(3):824-833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
37. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JJ, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, Kijima Y, Natsugoe S, Liao LM, Lissowska J, Kim S, Hu N, Gonzalez CA, Yatabe Y, Koriyama C, Hewitt SM, Akiba S, Gulley ML, Taylor PR, Rabkin CS. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut.* 2014;63(2):236-243. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304531>

38. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, Lamers CB, Jansen JB, Dalenback J, Snel P, Nelis GF, Meuwissen SG. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996;334:1018-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJM199604183341603>
39. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, Walan A, Bardhan K, Axon AT, Dixon MF. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter.* 2000;5:206-214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179985>
40. Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R, Levander K, Hatlebakk JG, Liedman B, Lamm M, Malm A, Walan A; Nordic Gerd Study Group. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:639-647. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x>
41. Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2011;60:624-630. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.207662>
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
43. Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2017;7(10):e017739. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017739>
44. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 2018;67(1):28-35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>
45. Suissa S, Suissa A. Proton-pump inhibitors and increased gastric cancer risk: time-related biases. *Gut.* 2018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315729>
46. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis M, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:19-27. <https://doi.org/10.2147/CEG.S109123>
47. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, Lin SW, Abnet CC, Freedman ND. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(13):2282-2289. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.040>
48. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S, De Bernard M, Betterle C, Cappellesso R, Pennelli G, de Boni M, Farinati F. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1460-1466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x>
49. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M, et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World Journal of Gastroenterology.* 2015;21(42):12179-12189. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12179>
50. Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer.* 2012;131(6):E1048-E1052. <https://doi.org/10.1002/ijc.27614>
51. Pryczynicz A, Bandurski R, Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Kemon A, Kędra B. Ménétrier's disease, a premalignant condition, with coexisting advanced gastric cancer: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(1):441-445. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2141>
52. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
53. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;12(148):20-24. [Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Exp Clin Gastroenterol.* 2017;12(148):20-24. (In Russ.)].
54. IARC monography *Helicobacter pylori*. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-15.pdf> Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
55. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49:347-353. <http://gut.bmj.com/content/49/3/347.long> Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 0.05.18
56. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol.* 2004;159:252-258. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh039>
57. Захарова Н.В. *Helicobacter pylori*-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии): Дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2009;41. [Zakharova NV. *Helicobacter pylori*-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии): Дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2009;41. (In Russ.)].
58. Hanada K, Graham DY. *Helicobacter pylori* and the molecular pathogenesis of intestinal-type gastric carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(8):947-954. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.911092>
59. Kalisperati P, Spanou E, Pateras IS, Korkolopoulou P, Varvarigou A, Karavokyros I, Gorgoulis VG, Vlachoyiannopoulos PG, Sougioultzis S. Inflammation, DNA damage, *Helicobacter pylori* and gastric tumorigenesis. *Front Genet.* 2017;8:20. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00020>
60. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13(1):2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
61. Kusters JG, van Vliet AHM., Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
62. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis.* 2011;29(5):459-464. <https://doi.org/10.1159/000332213>
63. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, Malfertheiner P, McColl KE, Pritchard DM, Rugge M, Sonnenberg A, Sugano K, Tack J. The stomach in health and disease. *Gut.* 2015;64:1650-1668. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595>
64. Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEN and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer.* 2009;12(4):189-197. <https://doi.org/10.1007/s10120-009-0527-6>
65. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):493-498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.728>
66. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Pre-cancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient

- management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(2):205-223. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.007>
67. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2007;12(1):1-15. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00475.x>
 68. Song H, Ekheden I.G., Z. Zheng, Ericsson JLE, Nyren O, Yeet W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h4134. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3867>
 69. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Савилова И.В., Сварваль А.В. *Helicobacter pylori*-изотопная диагностика инфекции и тестирование резистентности. *Фарматека.* 2016;2(315):23-27. [Zakharova NV, Simanenkov VI, Savilova IV, Svarval' AV. *Helicobacter pylori*-izotopnaya diagnostika infektsii i testirovanie rezistentnosti. *Farmateka.* 2016;2(315):23-27. (In Russ.)].
 70. Genta RM, Sonnenberg A. *Helicobacter*-negative gastritis: a distinct entity unrelated to *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:218-226. <https://doi.org/10.1111/apt.13007>
 71. Shiota S, Thrift AP, Green L, Shah R, Verstovsek G, Rugge M, Graham DY, El-Serag HB. Clinical manifestations of *Helicobacter pylori*-negative gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(7):1037-1046. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.01.006>
 72. Lin JT. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(1):135-138. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.064>
 73. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(3):250-260. <https://doi.org/10.1111/apt.12814>
 74. National Cancer Institute. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ) — Health Professional Version <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-prevention-pdq> Ссылка активна на 06.05.2018. Accessed 06.05.18
 75. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Büchner FL, Key T, Boeing H, Nöthlings U, Linseisen J, Gonzalez CA, Overvad K, Nielsen MR, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Lagiou P, Naska A, Benetou V, Kaaks R, Rohrmann S, Panico S, Sieri S, Vineis P, Palli D, van Gils CH, Peeters PH, Lund E, Brustad M, Engeset D, Huerta JM, Rodríguez L, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Hallmans G, Johansson I, Manjer J, Sonestedt E, Allen NE, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Jenab M, Mouw T, Norat T, Riboli E, Trichopoulou A. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(8):529-537. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq072>
 76. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and metaanalysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16(4):312-327. <https://doi.org/10.1097/01.cej.0000236255.95769.22>
 77. Huang Y, Chen H, Zhou L, Li G, Yi D, Zhang Y, Wu Y, Liu X, Wu X, Song Q, Liu L, Yi D. Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response metaanalysis of observational studies. *Public Health Nutr.* 2017;20(17):3183-3192. <https://doi.org/10.1017/S13688980017002208>
 78. Hou I-C, Amarnani S, Chong MT, Bishayee A. Green tea and the risk of gastric cancer: epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2013;28; 19(24):3713-3722. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3713>
 79. World Cancer Research Fund International. Cancer Prevention Recommendations. <https://www.wcrf.org/int/research-we-fund/>
 - our-cancer-prevention-recommendations/preservation-processing-preparation. Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
 80. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, Weiderpass E, Engeset D, Ericson U, Ohlsson B, Agudo A, Romieu I, Ferrari P, Freisling H, Colorado-Yohar S, Li K, Kaaks R, Pala V, Cross AJ, Riboli E, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Dartois L, May AM, Peeters PH, Panico S, Johansson M, Wallner B, Palli D, Key TJ, Khaw KT, Ardanaz E, Overvad K, Tjønneland A, Dorronsoro M, Sánchez MJ, Quirós JR, Naccarati A, Tumino R, Boeing H, Gonzalez CA. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2015;137:598-606. <https://doi.org/10.1002/ijc.29411>
 81. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterol.* 2016;150(5):1113-1124. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>
 82. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, Shikata S, Sakai T, Sakai K, Yamashita Y, Nakayama T. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: a systematic review and metaanalysis comparing risk ratio with risk difference. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183321>
 83. Zhou L, Sung JJY, Lin S, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J.* 2003;116:11-14. http://124.205.33.103:81/ch/reader/create_pdf.aspx?file_no=2003111&year_id=2003&quarter_id=1&falg=1 Ссылка доступна на 06.05.018. Accessed 06.05.18
 84. Okubo M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Maeda Y, Yonemura J, Ishizuka T, Arisawa T, Hirata I. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol.* 2011;46:175-182. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0335-0>
 85. Lee YC, Chen THH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62:676-682. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302240>
 86. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and metaanalysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5903-5911. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5903>
 87. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):166-175. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0462-7>
 88. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut.* 2005;54:735-738. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.056549>
 89. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(6):488-492. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs003>
 90. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Zhang Y, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Liu RY, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Zhou T, Guan WX, Schmid R, Classen M, You WC. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut.* 2016;65:9-18. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309197>

91. Lee YC, Chiang TH, Liou JM, Chen HH, Wu MS, Graham DY. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: theoretical and practical considerations. *Gut Liver*. 2016;10(1):12-26. <https://doi.org/10.5009/gnl15091>
92. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02112214>. Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
93. Leja M, Park JY, Murillo R, Liepniece-Karele I, Isajevs S, Kikuste I, Rudzite D, Krike P, Parshutin S, Polaka I, Kirsners A, Santare D, Folkmanis V, Daugule I, Plummer M, Herrero R. Multicentric randomised study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016999. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016999>
94. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:895-905. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.09.013>
95. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Naruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-1367. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70072-X)
96. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Савилова И.В., Ферманс Р.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. *Лечащий врач*. 2015;4:91-95. [Simanenkova VI, Zakharova NV, Zhebrun AB, Svarval' AV, Savilova IV, Fermans RS. Rezistentnost' *Helicobacter pylori* k antimikrobnym preparatam po rezul'tatam bakteriologicheskogo testirovaniya. *Lechashchii vrach*. 2015;4:91-95. (In Russ.)].
97. O'Connor A, Lamarque D, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2017. *Helicobacter*. 2017;22(Suppl. 1):e12410. <https://doi.org/10.1111/hel.12410>
98. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;e12392. <https://doi.org/10.1111/hel.12392>
99. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г). *Российский журнал гастроэнтерологов, гепатологов и колопроктологов*. 2017;27(4):4-21. [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkova VI, Khlynov IB. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017;27(4):4-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21>
100. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(6):577-585. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178065>
101. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;4:73-79. [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Aktual'nye vozmozhnosti optimizatsii antikhelikobakternoi terapii. *Lechashchii vrach*. 2014;4:73-79. (In Russ.)].
102. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>
103. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212-238. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
104. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б., Ардатская М.Д., Ахмедов В.А., Бордин Д.С., Бурков С.Г., Бутов М.А., Голованова Е.В., Голофеевский В.Ю., Гриневиц В.Б., Джулай Г.С., Добрица В.П., Еремина Е.Ю., Жигалова Т.Н., Иваников И.О., Исаков В.А., Казюлин А.Н., Калинин А.В., Козлова И.В., Комиссаренко И.А., Корниенко Е.А., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Кучерявый Ю.А., Ли Е.Д., Ли И.А., Левченко С.В., Ливзан М.А., Логинов А.Ф., Лоранская И.Д., Маев И.В., Максимов В.А., Миллер Д.А., Минушкин О.Н., Низов А.А., Орешко Л.С., Осипенко М.Ф., Пальцев А.И., Пасечников В.Д., Радченко В.Г., Рустамов М.Н., Саблин О.А., Сагынбаева В.Э., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Селиверстов П.В., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Старостин Б.Д., Суворов А.Н., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Хлынова О.В., Хомерики Н.М., Хомерики С.Г., Цуканов В.В., Чернин В.В., Чернышев А.Л., Шархун О.О., Щербаков П.Л., Яковенко Э.П. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2(138):3-21. [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avaluyeva EB, Ardatskaya MD, Akhmedov VA, Bordin DS, Burkov SG, Butov MA, Golovanova EV, Golofeyevskiy VYu, Grinevich VB, Dzhalay GS, Dobritsa VP, Eremina EYu, Zhigalova TN, Ivanikov IO, Isakov VA, Kazulin AN, Kalinin AV, Kozlova IV, Komissarenko IA, Kornienko EA, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Kucheryavyy YuA, Li ED, Li IA, Levchenko SV, Livzan MA, Loginov AF, Loranskaya ID, Mayev IV, Maksimov VA, Miller DA, Minushkin ON, Nizov AA, Oreshko LS, Osipenko MF, Pal'tsev AI, Pasechnikov VD, Radchenko VG, Rustamov MN, Sablin OA, Sagynbayeva VE, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Sarsenbayeva AS, Seliverstov PV, Simanenkova VI, Sitkin SI, Starostin BD, Suvorov AN, Tarasova LV, Tkachev AV, Uspenskiy YuP, Khlynova OV, Khomeriki NM, Khomeriki SG, Tsukanov VV, Chernin VV, Chernyshev AL, Sharkhun OO, Scherbakov PL, Yakovenko EP. VI Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zaboolevaniy (VI Moskovskie soglasheniya). *Exp Clin Gastroenterol*. 2017;2(138):3-21. (In Russ.)].
105. Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y, Zeng ZR, Wang CW, Xiao SD, Pan GZ, Hu PJ. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis*. 2013;14:211-221. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12034>
106. Malfertheiner P. Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:538-539. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.131>
107. Keogan DM, Griffith DM. Current and potential applications of bismuth-based drugs. *Molecules*. 2014;19(9):15258-15297. <https://doi.org/10.3390/molecules190915258>
108. Sun H. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2011.
109. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Rep*. 2011;16(1):1-7. <https://doi.org/10.1179/174329211X12968219310756>
110. Kalisperati P, Spanou E, Pateras IS, Korkolopoulou P, Varvarigou A, Karavokyros I, Gorgoulis VG, Vlachoyiannopoulos PG, Sougioultzis S. Inflammation, DNA damage, *Helicobacter pylori* and gastric tumorigenesis. *Front Genet*. 2017;8:20. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00020>
111. Bagchi D, McGinn TR, Ye X, Balmoori J, Bagchi M, Stohs SJ, Kuszynski CA, Carryl OR, Mitra S. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci*. 1999;44(12):2419-2428. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1026618501729#citeas> Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18

112. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дидцетрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014;24(6):21-28. [Kononov AV, Mozgovoi SI, Rybkina LB, Bunova S.S., Shiman-skaya A.G. Estimation of cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on gastric mucosa at *H. pylori* eradication and long-term drug intake. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2014;24(6):21-28. (In Russ.)].
113. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;5:99-106. [Bordin DS, Masharova AA, Khomeriki SG. Khronicheskii gastrit: sovremenniy vzglyad na staruyu problemu. *Exp Clin Gastroenterol*. 2012;5:99-106. (In Russ.)].
114. Liu YP, Lei J, Tang LW, Peng Y, Au CT, Chen Y, Yin SF. Studies on the cytotoxicity and anticancer performance of heterocyclic hypervalent organobismuth (III) compounds. *Eur J Med Chem*. 2017;139:826-835. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.043>
115. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2012;22(1):87-89. [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Ross J gastroenterol gepatol koloproktol*. 2012;22(1):87-89. (In Russ.)].
116. Lee S, Jun JK, Suh M, Park B, Noh DK, Jung KW, Choi KS. Gastric cancer screening uptake trends in Korea: results for the National Cancer Screening Program from 2002 to 2011: a prospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e533. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000533>
117. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):18-28. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.028>
118. Сергеев М.Н. Научные и практические аспекты скрининга. *Практическая онкология*. 2014;15(1):37-42. [Sergeev MN. Nauchnye i prakticheskie aspekty skrininga. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014;15(1):37-42. (In Russ.)].
119. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System-International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-1181. https://journals.lww.com/ajsp/Abstract/1996/10000/Classification_and_Grading_of_Gastritis__The.1.aspx Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
120. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, Pimentel-Nunes P, Areia M, Leja M, Dinis-Ribeiro M. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:1108-1117. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.825315>
121. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(1):11-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959505/pdf/AnnGastroenterol-26-11.pdf> Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
122. Muto M, Yao K, Kaise M, Kato M, Uedo N, Yagi K, Tajiri H. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc*. 2016;28(4):379-393. <https://doi.org/10.1111/den.12638>
123. Abe S, Oda I, Minagawa T, Sekiguchi M, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, Bhatt A, Saito Y. Metachronous gastric cancer following curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Clin Endosc*. 2017. <https://doi.org/10.5946/ce.2017.104>
124. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-123. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0042-4>
125. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61159-9)
126. Chon I, Choi C, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. *Korean J Gastroenterol*. 2013;61:307-312. <http://pdf.medrang.co.kr/Kjg/061/Kjg061-06-03.pdf> Ссылка активна на 06.05.18. Accessed 06.05.18
127. Jung DH, Kim J-H, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. *Helicobacter pylori* eradication on the prevention of metachronous lesions after endoscopic resection of gastric neoplasm: a metaanalysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124725. <https://doi.org/10.1111/hel.12146>

Поступила 11.05.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro20187259>

Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике

Д.м.н., проф. член-корр. РАН А.А. СВИСТУНОВ¹, к.м.н., доц. Л.И. БУТОРОВА^{1*}, д.м.н., проф. М.А. ОСАДЧУК¹, к.м.н., доц. Н.В. КИРЕЕВА¹, к.м.н., доц. Г.М. ТОКМУЛИНА¹, д.м.н., проф. М.Д. АРДАТСКАЯ²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Цель исследования — изучить терапевтическую эффективность препарата тримебутин (Тримедат) в купировании билиарной боли и поддержании ремиссии заболевания у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО).

Материал и методы. Обследованы 85 пациентов с синдромом билиарной боли, обусловленной нарушением функции ЖП (40 человек) или СО (45 человек), соответствующих критериям Римского консенсуса IV. При анализе эффективности терапии учитывались динамика болевого и диспепсического синдромов через 3 нед приема тримебутина и через 3 нед после завершения терапии, данные динамической ультразвуковой диагностики с проведением пробы с пищевым раздражителем, степень выраженности дуоденального рефлюкса. В первый и последний дни лечения проводились иммуногистохимические исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка с использованием моноклональных мышинных антител к мотилину и vasoинтестинальному пептиду.

Результаты. После трехнедельного курса терапии Тримедатом купирование билиарной боли достигнуто у 81,2% больных с расстройствами ЖП и СО. Терапевтический эффект Тримедата сохраняется у 98,8% пациентов в течение последующих 3 нед. После завершения лечения отмечена статистически значимая нормализация сократительно-эвакуаторной функции ЖП и СО. Эффективность терапии существенно не различалась у пациентов с гипомоторной и гипермоторной дисфункцией билиарного тракта. Выявлено, что у больных с расстройствами ЖП и билиарного СО исходно отмечалось снижение уровня мотилина с последующим его достоверным повышением в результате лечения Тримедатом, что коррелировало с нормализацией моторной функции ЖП и СО, устранением дуоденогастрального рефлюкса.

Заключение. Тримебутин эффективно купирует билиарную боль и оказывает модулирующее действие на моторику билиарного тракта, что позволяет рассматривать препарат Тримедат как лекарственное средство для инициальной терапии пациентов с синдромом билиарной боли, обусловленной функциональными расстройствами ЖП и СО.

Ключевые слова: желчный пузырь, сфинктер Одди, билиарная боль, агонист опиатных рецепторов, Тримедат.

The biliary pain syndrome in the context of the Rome IV diagnostic criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice

A.A. SVISTUNOV¹, L.I. BUTOROVA¹, M.A. OSADCHUK¹, N.V. KIREEVA¹, G.M. TOKMULINA¹, M.D. ARDATSKAYA¹

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russia Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine, Moscow, Russia; ²Federal state budgetary institution of additional professional education «Central State Medical Academy», General Management Department, Presidential Administration of the President of the Russia Moscow, Russia

Aim — the objective of the present study was to evaluate the therapeutic effectiveness of trimebutine (trimedat) when used for the treatment of the biliary pain syndrome and the maintenance of remission of the disease in the patients presenting with functional gallbladder disorders and sphincter of Oddi (SO) incompetence.

Material and methods. A total of 85 patients suffering from the biliary pain syndrome meeting the Rome IV diagnostic criteria of the expert panel consensus were available for the examination. In 40 of them, this condition was associated with the impairment of the gallbladder (GB) function and in the remaining 45 ones with sphincter Oddi (SO) incompetence. The effectiveness of the treatment was evaluated based on the degree of manifestation of duodenal reflux, results of ultrasound studies and oral meal challenge taking into consideration dynamics of pain and dyspeptic syndromes within 3 weeks after the onset of trimebutine intake and 3 weeks after the termination of therapy. The immunohistochemical studies of the mucous membrane biopsy samples obtained from the antral section of the stomach were carried out on the first and the last days of the treatment making use of monoclonal murine anti-motilin and anti-vasoactive intestinal peptide antibodies.

Results. The 3 week course of trimebutine treatment made it possible to eliminate the biliary pain syndrome in 81.2% of the patients presenting with GB and SO functional disorders. The therapeutic effect of the medication persisted as long as 3 weeks after the withdrawal of the treatment in 98.8% of these patients. The effectiveness of therapy was not significantly different in the patients with hypo- and hypermotor dysfunctions of the biliary tract. The study has demonstrated that the patients with the impairment of the gallbladder function and sphincter Oddi (SO) incompetence had an originally reduced motilin level that gradually increased during the period of treatment with trimebutine simultaneously with normalization of the motor function of GB and SO and elimination of duodenogastric reflux.

Conclusion. Trimebutine efficiently eliminates biliary pain syndrome and exerts the modulating action on the motility of the biliary tract which allows to consider this preparation as a therapeutic pharmaceutical agent for the initial treatment of the patients presenting with the biliary pain syndrome associated with the functional disorders of the gallbladder and the sphincter of Oddi.

Keywords: gallbladder, sphincter of Oddi, biliary pain, opiate receptor agonist, Trimedat.

Билиарная боль — одна из наиболее актуальных клинических проблем в амбулаторно-поликлинической практике, а холецистэктомия — самая частая операция. Это обусловлено широким распространением функциональных билиарных расстройств и органических заболеваний желчного пузыря (ЖП) и желчных путей [1, 2].

В соответствии с Римским консенсусом IV (2016) функциональные билиарные расстройства диагностируются при появлении болей в животе по типу печеночной колики, вызванных моторно-тонической дисфункцией ЖП и сфинктеров желчевыводящих путей, прежде всего сфинктера Одди (СО), при отсутствии реальных структурных изменений билиарного тракта. В новой редакции Римских критериев IV рекомендуется отказаться от привычной формулировки «функциональные расстройства», заменив ее термином «расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди», включающим три конкретных варианта: E1a, E1b, E2 [3].

Классификация билиарных расстройств (согласно Римским критериям IV):

E. Расстройства ЖП и СО.

E1. Билиарная боль.

E1a. Функциональное расстройство ЖП.

E1b. Функциональное расстройство билиарного СО.

E2. Функциональное расстройство панкреатического СО.

Билиарная боль в классификации билиарных расстройств обособлена в отдельной рубрике E1 и может использоваться как предварительный диагноз после первого визита пациента. В практической работе в медицинской документации (согласно МКБ-10) выделяют «Дискинезию желчного пузыря и пузырного протока» (под рубриками К 82.8) и «Спазм сфинктера Одди» (К 83.4).

Представления о том, что неупорядоченная работа ЖП и СО может вызвать боль, основаны главным образом на клинических наблюдениях, у части таких пациентов излечение достигается удалением ЖП или абляцией СО. В США билиарная дискинезия составляет 10—20% от всех показаний для холецистэктомии у взрослых и 10—50% показаний для холецистэктомии среди детей [4]. Однако имеются данные о том, что холецистэктомия у пациентов с «бескаменной билиарной болью» даже в случаях достоверного доказательства нарушения опорожнения ЖП не всегда приводит к облегчению симптомов. Постхолецистэктомический синдром в 30—40% случаев обусловлен дисфункцией СО [5].

Диагностические критерии билиарной боли — боль локализуется в эпигастрии и/или в правом

верхнем квадранте и характеризуется всеми следующими признаками:

1) имеет устойчивый характер и продолжительность 30 мин или дольше;

2) происходит в разные промежутки времени (не каждый день);

3) достаточно серьезна, чтобы прервать повседневную деятельность или обратиться за неотложной помощью;

4) не существенно (менее 20%) связана с сокращениями кишечника;

5) не часто (менее 20%) уменьшается при изменении положения тела или подавлении кислотообразования в желудке.

Подтверждающие признаки — боль может ассоциироваться:

— с тошнотой и рвотой;

— с иррадиацией в спину и/или в правую подлопаточную область, шею;

— с пробуждением от сна.

В классическом варианте билиарная боль часто начинается через 1—2 ч после употребления жирной пищи, однако взаимосвязь с едой не всегда закономерна. У многих больных боль возникает вечером, а пик ее выраженности приходится примерно на полночь. Как правило, билиарная боль имеет нарастающий характер, а достигнув пика, держится примерно 30 мин и затем медленно стихает. Продолжительность приступа не превышает 4—6 ч. Для гиперкинетических расстройств характерны коликообразные боли, при гипокинезии — боли тупого распирающего характера, усиливающиеся при изменении положения тела. Необходимо подчеркнуть, что постоянная ежедневная боль в животе для расстройств ЖП и СО (при отсутствии явной органической патологии) несвойственна. Общими для разных форм дисфункции билиарного тракта являются горечь во рту, вздутие живота, неустойчивый стул.

Диагноз «Расстройство желчного пузыря и/или сфинктера Одди» является диагнозом исключения желчных камней или другой структурной патологии при наличии критериев билиарной боли (табл. 1) [3].

Цель рекомендуемых дополнительных исследований заключается в уточнении роли ЖП и СО, исключении других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе и остальных функциональных гастроинтестинальных расстройств в формировании синдрома билиарной боли.

Основными методами инструментальной диагностики являются: полное трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ), эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ЭГДС), микроскопическое исследование

Таблица 1. Диагностические критерии и дифференциальная диагностика при расстройстве ЖП и СО

Диагностические критерии функционального расстройства ЖП	Диагностические критерии функционального расстройства билиарного СО
Основные критерии	
Билиарная боль	Билиарная боль
Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии	Повышенный уровень печеночных ферментов или расширение желчного протока, но не оба
	Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии
Поддерживающие критерии	
Низкая фракция изгнания из ЖП при скинтиграфии (менее 40%)	Нормальный уровень амилазы/липазы
Нормальные показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы	Отклонения при манометрии сфинктера Одди
	Гепатобилискинтиграфия
Дифференциальный диагноз	
Холелитиаз, холедохолитиаз, язвенная болезнь, функциональная диспепсия, ГЭРБ, панкреатит, СРК, нарушение функции СО, гастропарез, боль в брюшной стенке, болезни опорно-двигательного аппарата	Оставшиеся или вновь образованные камни в желчных протоках, повреждения желчного протока (стриктуры, лигатура, вытекание желчи), стеноз сосочка, панкреатит, язвенная болезнь, функциональная диспепсия, ГЭРБ, СРК, болезни опорно-двигательного аппарата, заболевания печени

Примечание. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

желчи (дуоденальный аспират, получаемый во время эндоскопии). Эндосонография рассматривается как лучший способ исключения камней протоков и патологии фатерова сосочка. Для оценки эвакуации желчи, помимо холецистокининстимулированной скинтиграфии, в обычной практике допускается выполнение УЗИ после приема жирной пищи. По мнению экспертов, диагностика дисфункции СО при помощи инвазивных инструментальных методов (манометрия СО) должна осуществляться прежде всего с целью определения показаний для оперативного лечения (эндоскопическое) или в случае проведения дифференциальной диагностики, в том числе при неясной причине развития острого панкреатита.

Функциональное расстройство ЖП составляет 12,5% среди всех билиарных расстройств. Причем в клинической практике наиболее часто (около 60—70% всех случаев) встречается гипотоническая форма заболевания [4, 6].

В Римских критериях IV в качестве патофизиологических механизмов формирования дисфункции ЖП обсуждается роль генетических, психосоциальных, иммуновоспалительных, дисметаболических, гормональных факторов и нарушений взаимодействия «мозг—кишка». Рассматриваются две главные гипотезы, объясняющие причину билиарной боли при нарушении функции ЖП:

— повышение внутрипросветного давления из-за морфологических и функциональных препятствий оттоку желчи;

— висцеральная гиперчувствительность.

В современной клинической практике при данной патологии однозначной корреляции клинических проявлений со снижением фракции выброса ЖП, по данным скинтиграфии с холецистокинином

(ХЦК), не уставлено, но выявлены множественные дефекты сократимости ЖП, в том числе его спонтанной активности и аномальных реакций как на нервную стимуляцию, так и на стимуляцию ХЦК [4]. Допускается роль тонких дефектов состава желчи, детерминирующих нарушения чувствительности ЖП к регулирующим гормонам и развитию его сенсорно-моторной дисфункции. Доказано, что гипернасыщенность желчи может инициировать воспаление и нарушения «мукозального гомеостаза» ЖП, под которым понимается структурно-функциональный комплекс слизистой оболочки, включающий эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения энтеральной нервной системы [7]. Имеются пока только экспериментальные доказательства причастности нескольких молекул, которые могут связывать воспаление с моторикой, наиболее важной из которых является простагландин E2 [8]. В новой версии Римских критериев IV высказывается предположение о том, что дисфункция ЖП может представлять собой более обобщенное нарушение моторики, такие как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор (ФЗ), функциональная диспепсия (ФД). Так, например, висцеральная гиперчувствительность желудка и кишечника через церебральные и таламические нейронные пути приводит к нарушениям в прохождении импульсов по сигнальным нейрогормональным цепочкам, в том числе с участием ХЦК и/или мотилина и вазоинтестинального пептида (VIP), что в свою очередь может исказить информацию, достигающую ЖП, и в результате сформировать чувство боли. Энтеральная нервная система, по-видимому,

является центральным звеном, обеспечивающим формирование и проведение нейрогормональных импульсов, опосредующих влияние центральной нервной системы (ЦНС) на ЖП.

Таким образом, несмотря на недостаточно полные данные об этиологии и патогенезе функционального расстройства ЖП, для практической работы в настоящее время важны три положения консенсуса:

1) гиперсенситивность и дисмоторика ЖП могут быть причиной билиарных болей и служить промотором воспаления ЖП;

2) прослеживается порочный круг в ЖП («застой—воспаление»);

3) нарушение функции ЖП может быть связано с изменениями в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг—кишечник») [9].

Нервные сплетения желчевыводящей системы и поджелудочной железы тесно коммутированы с симпатическими, парасимпатическими волокнами и сплетениями энтеральной нервной системы верхних отделов ЖКТ, в первую очередь с двенадцатиперстной кишкой (ДПК), что, с одной стороны, играет существенную роль в интеграции и координации между этими органами, а с другой — предопределяет частое развитие вторичных расстройств моторно-тонической функции ЖП и сфинктеров желчевыводящей системы при патологии в гастродуоденогастропанкреатической системе.

Функциональные расстройства СО составляют более чем 70% всех случаев билиарных расстройств. Это связано с большим числом предрасполагающих факторов, в том числе частым применением холецистэктомий [10]. По рекомендациям Римского консенсуса IV, функциональное расстройство билиарного СО диагностируется у пациентов с болью билиарного типа, включающей сохранение и/или ее развитие после холецистэктомии, когда наличие конкрементов и других органических патологических изменений не выявлено [7].

В отношении патофизиологии функционального расстройства билиарного СО эксперты Римских рекомендаций IV подчеркивают, что классическое представление о роли спазма СО с последующим повышением давления в холедохе и развитием билиарной боли является интуитивно понятным и получило широкое признание в медицинской практике. Есть доказательства, что моторика сфинктера изменяется после холецистэктомии вследствие разрыва холецистосфинктерного рефлекса. Разрыв этого рефлекса приводит к прямому сократительному воздействию ХЦК на мышечные клетки, вызывая обструкцию СО [6].

Однако современные экспериментальные данные (исследование EPISOD, Evaluating predictors and interventions in sphincter of Oddi dysfunctions) и

теоретические представления свидетельствуют о более сложных патофизиологических процессах [11].

Одно из объяснений этого синдрома вытекает из концепции ноцицептивной сенситизации: воспаление тканей при холецистите активирует ноцицептивные нейроны и меняет чувствительность; у части пациентов холецистэктомия устраняет стимулы, и нейрорецепторная система возвращается в нормальное состояние; однако у некоторых больных стимуляция остается на высоком уровне, и незначительные увеличения билиарного давления, пусть даже в физиологическом диапазоне, могут вызвать ноцицептивную активность и ощущение боли (аллодиния). Поэтому, исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах формирования билиарной боли, нарушения моторики (таких, как гипертония СО) в большей степени следует рассматривать как маркеры синдрома, а не как его причину [3].

Авторы консенсуса Римских критериев IV приводят данные о том, что почти половина из сенсорных нейронов ЖП и поджелудочной железы также иннервируют ДПК. Сенситизация одного органа может спровоцировать избыточную чувствительность ноцицептивных путей от смежных органов, что значительно затрудняет топографическую верификацию боли. Например, чрезмерное сокращение ДПК после еды, дуоденогастральный рефлюкс приводят к боли, не отличимой от билиарной боли, связанной с дисфункцией ЖП и/или СО [12, 13].

В последней версии Римских критериев IV официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome) — возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание билиарной дисфункции и СРК и/или ФД [3].

Полученные новые данные о патофизиологии расстройств ЖП и билиарного СО имеют большое значение для практики: с одной стороны, с их позиции становятся объяснимы частые случаи низкого ответа на «стандартные» спазмолитические и прокинетики препараты, с другой — обосновываются перспективы расширения спектра фармакотерапии. В качестве лечебных подходов эксперты Римского консенсуса IV предлагают лекарственные средства с различными механизмами воздействия: модификаторы состава желчных кислот, прокинетики, агонисты опиоидных рецепторов, антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протеаз, противовоспалительные препараты, агенты, уменьшающие висцеральное восприятие боли и даже ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Примечательно, что в показаниях для холецистэктомии при функциональном расстройстве ЖП в

Римском консенсусе IV акцент сместился с функционального критерия (фракция выброса ЖП <40%), который оказался недостаточно ценным с прогностической точки зрения (особенно при нетипичных болях), на клинические аспекты — неэффективность других методов лечения и тяжесть симптоматики [3]. Следует отметить, что «других методов лечения», после неэффективности которых рекомендуется холецистэктомия, предложено недостаточно. В отличие от Римских критериев III эксперты более четко сформулировали показания для эндоскопического лечения функционального билиарного расстройства СО (сфинктеротомия) и для выполнения хирургической сфинктеропластики. Эндоскопическая сфинктеротомия показана пациентам с достоверным доказательством обструкции билиарного СО (бывший тип I), доказательная база для проведения сфинктеротомии с менее очевидной обструкцией (бывший тип II) не сильная; результаты исследования EPISOD показали, что нет никаких обоснований для выполнения манометрии или сфинктеротомии у пациентов с нормальными лабораторными показателями и данными визуализации [11].

Лечение больных с билиарной болью остается трудной задачей для врача. Это связано с многообразием и недостаточной изученностью этиопатогенетических факторов, приводящих к нарушениям функции ЖП и СО, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения и частого «перекреста» билиарных расстройств с ФД и/или СРК, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных средств. Учитывая, что в настоящее время главными доказанными факторами в возникновении симптомов функциональных расстройств ЖП и СО являются висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики, патогенетически обосновано лечение пациентов с билиарной болью препаратом тримебутин.

Тримебутин (*trimebutinum*) — 2-(диметиламино)-2-фенилбутил-3,4,5-триметоксибензоат был впервые синтезирован «Laboratoires Jouveinal» (Франция) в 1969 г. По фармакологическому указателю тримебутин относится к группе «Спазмолитики миотропные», по АТХ — к группе «Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника».

Тримебутин является агонистом периферических опиоидных рецепторов (μ , κ , δ), не проникает через гематоэнцефалический барьер. Взаимодействия опиоидных рецепторов с агонистом обеспечивают регуляцию моторики ЖКТ, поддержание транспорта воды и электролитов между эпителиальным слоем слизистой оболочки и просветом кишки, снижение висцеральной чувствительности за счет изменения экспрессии основных нейротрасмитте-

ров энтеральной нервной системы, таких как ацетилхолин, субстанция P, нейрокинин, серотонин, оксид азота, а также взаимодействие с глутаматными рецепторами задних рогов спинного мозга [14].

Кроме того, тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, активируя энтеральную нервную систему, способствует высвобождению желудочно-кишечных гормонов — мотилина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), гастринина и глюкагона, обладающих прокинетиическим потенциалом.

Тримебутин (Тримедат) обеспечивает нормализацию моторики и снижение висцеральной чувствительности у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. В Cochraine database of systematic reviews тримебутин характеризуется как эффективное средство для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК [15]. Однако имеются лишь единичные публикации об использовании тримебутина для лечения билиарной боли при расстройствах ЖП и СФ [16].

С целью изучения терапевтической эффективности Тримедата в купировании билиарной боли и поддержании ремиссии заболевания у пациентов с функциональными расстройствами ЖП (ФРЖП) и СО (ФРСО) проведено открытое проспективное исследование на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В ходе исследования оценивались динамика билиарной боли и диспепсических расстройств, устойчивость клинической ремиссии, достигнутой после курсового лечения Тримедатом, влияние препарата на моторно-эвакуаторную функцию ЖП и состояние холедоха, ДПК, его воздействие на нейропептиды ЖКТ (мотилин и вазоинтестинальный пептид-VIP), ответственные за корреляцию сокращений ЖП и СО с активностью ДПК.

Материал и методы

В исследование были включены 85 пациентов с синдромом билиарной боли, обусловленной нарушением функции ЖП или СО (с учетом соответствия критериям Римского консенсуса IV, в течение не менее 3 последних месяцев и длительностью заболевания не менее 6 мес). Каждым пациентом было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В 1-ю группу вошли 40 больных с ФРЖП (средний возраст $45 \pm 3,8$ года; мужчин 11, женщин 29), во 2-ю — 45 пациентов с ФРСО (средний возраст $50 \pm 5,6$ года; мужчин 18, женщин 27), развившимися в разные сроки (от 6 мес до 5 лет) после холецистэктомии по поводу желчных камней.

Всем больным было проведено обследование с целью исключения органических заболеваний ЖКТ: клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего билирубина, амилазы, УЗИ органов брюшной полости с пищевой нагрузкой, ЭГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка. Биопсийный материал фиксировался в 10% забуференном нейтральном формалине (по Lilli) в течение 24 ч. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к мотилину МТ (1:100, Novocastra), вазоинтестинальному пептиду VIP (1:150, Novocastra). Количество иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывалось в пяти рандомизированных полях зрения при указанном увеличении, и цифровые данные пересчитывались на 1 мм² с помощью пакета прикладных морфометрических программ Видеотест-Морфология 5.2.

Тримедат назначался пациентам в дозе 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, в течение 3 нед.

При анализе эффективности терапии Тримедатом учитывались динамика синдрома билиарной боли и диспепсических расстройств. Степень выраженности синдромов билиарной боли и диспепсии оценивалась раздельно в баллах до начала терапии и через 3 нед лечения: 1 балл — симптом слабовыраженный с редкими эпизодами клинических проявлений, не нарушающих физической и умственной активности больного и не требующий приема лекарственных средств (ЛС); 2 балла — симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать ЛС в порядке самопомощи; 3 балла — симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

Устойчивость клинической ремиссии оценивалась через 3 нед после завершения терапии по следующим критериям: ремиссия, заключающаяся в полном исчезновении симптомов заболевания; улучшение — при купировании 50% и более симптомов и уменьшении выраженности синдрома билиарной боли и/или диспепсических расстройств на 2 и более балла; отсутствие эффекта — отсутствие положительной динамики симптомов заболевания (включая случаи изменения терапии при отсутствии существенной положительной динамики после 7–10 дней лечения); рецидив — при нарастании выраженности или повторном возникновении симптома в течение 3 нед после окончания лечения у больного с наличием ремиссии или улучшения, достигнутых в процессе курсового лечения Тримедатом.

Для изучения функционального состояния ЖП и СО использовалась стандартизированная методи-

ка динамической ультразвуковой холецистографии с проведением пробы с пищевым раздражителем (100 г 30% сметаны, содержащей 30 г жира) и измерением объема ЖП и диаметра холедоха до пробного завтрака и каждые 15 мин в течение 90 мин после приема пробного завтрака.

Для оценки эвакуации желчи из ЖП у пациентов 1-й группы определялись следующие показатели:

1) фракция опорожнения (ФО, мл) — разность между начальным (V_n , мл) и минимальным объемом ЖП (V_m , мл);

2) коэффициент опорожнения ЖП (КО, %), рассчитанный по формуле: $КО = (V_n - V_m) / V_n \times 100\%$.

Моторная функция ЖП расценивалась как нормальная при уменьшении объема ЖП после желчегонной пробы к 30–40-й минуте в половину от первоначального, а коэффициент опорожнения находился в пределах 50–75%. Таким образом, если КО составлял менее 50%, сократительная функция ЖП считалась сниженной, а при КО более 75% — повышенной.

Для оценки эвакуации желчи по желчевыводящим путям у пациентов 2-й группы оценивали диаметр общего желчного протока (ДОЖП), при этом в анализ включали его максимальный размер в процессе динамического наблюдения. Расширение холедоха после пищевой нагрузки оценивалось как спазм СО, отсутствие колебания диаметра холедоха — как гипотония СО, сокращение диаметра — как нормальное функционирование СО [17].

Изменение моторной функции ДПК оценивалось с учетом данных ЭГДС по степени выраженности дуоденогастрального рефлюкса (ДГР): ДГР легкой степени — в желудке выявлены помарки желчи (преимущественно в антральном отделе); ДГР средней степени — в просвете желудка отмечено незначительное количество желчи (в антруме и теле желудка); ДГР тяжелой степени — желчь обнаружена во всех отделах желудка, либо подтверждено массивное поступление ее через пилорический канал.

При статистической обработке полученных результатов для анализа количественных признаков использовался t -критерий Стьюдента, качественных — критерий χ^2 .

Результаты

При первичном исследовании у 100% пациентов, включенных в исследование, выявлялся синдром билиарной боли примерно одинаковой степени выраженности: среднее значение у пациентов 1-й группы — $2,45 \pm 0,5$ балла, у пациентов 2-й группы — $2,65 \pm 0,5$ балла. Купирование болей билиарного типа по завершении лечения отмечено у 33 (82,5%) пациентов 1-й группы и у 36 (80%) участни-

Таблица 2. Динамика клинических проявлений ФРЖП и ФРСО на фоне терапии Тримедатом

Симптом	Число пациентов с наличием симптомов							
	1-я группа: ФРЖП (n=40)				2-я группа: ФРСО билиарного типа (n=45)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Билиарная боль	40	100	7	17,5*	45	100	9	20*
Выраженность билиарной боли (баллы)	2,45±0,5		1,05±0,2*		2,65±0,5		1,05±0,3*	
Диспепсические расстройства								
горечь во рту	9	22,5	3	7,5*	21	46,7	7	15,6*
отрыжка	11	27,5	5	12,5*	17	37,8	9	20,0*
тошнота	3	7,5	0	0*	11	24,4	4	8,9*
метеоризм	12	30	6	15*	15	33,3	9	20,0*
диарея	7	17,5	0	0*	16	35,6	3	6,7*
запор	19	47,5	7	17,5*	11	24,4	4	8,9*
Общее количество диспепсических расстройств в группах	61		21		91		36	
Выраженность диспепсических симптомов, баллы	1,3±0,1		0,8±0,0*		1,85±0,5		1,2±0,0*	

Примечание. Здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$ — статистически достоверные различия между данными, полученными до и после лечения.

Таблица 3. Динамика клинических проявлений билиарных расстройств и поддержание клинической ремиссии заболевания через 3 нед после завершения терапии Тримедатом

Критерий оценки	1-я группа: ФРЖП (n=40), %		2-я группа: ФРСО (n=45), %	
	на день завершения лечения	через 3 нед	на день завершения лечения	через 3 нед
Ремиссия				
билиарная боль	33 (82,5)	34 (85)*	36 (80)	35 (77,8)*
диспепсические симптомы	28 (70)	25 (62,5)	23 (51,1)	19 (42,2)
Улучшение				
билиарная боль	7 (17,5)	6 (15)*	9 (20)	9 (20)*
диспепсические симптомы	12 (30)	15 (37,5)	22 (48,9)	24 (53,3)
Рецидив				
билиарная боль	0	0	0	1 (2,2)
диспепсические симптомы	0	0	0	2 (4,5)

Примечание. * — статистически недостоверные различия между данными, полученными сразу после окончания и через 3 нед после завершения терапии ($p > 0,05$).

ков 2-й группы, при этом степень выраженности ощущений билиарной боли в среднем уменьшилась до 1,05 балла, как у пациентов с ФРЖП, так и у пациентов с ФРСО (табл. 1).

Следует отметить, что частота выявления (в среднем 2,02 жалобы на одного пациента) и степень выраженности (1,85±0,5 балла) диспепсических симптомов была существенно выше у больных 2-й группы. В результате лечения препаратом Тримедат в обеих группах достоверно уменьшилась частота диспепсических нарушений, у большинства пациентов нормализовался стул (табл. 2).

Проведенный анализ устойчивости клинической ремиссии показал, что положительный эффект, достигнутый к окончанию курсового лечения препаратом Тримедат, поддерживался у большинства пациентов в течение месяца после завершения терапии: ремиссия билиарной боли сохранялась у 85% больных 1-й группы и у 77,8% пациентов 2-й. Диспепсические расстройства у обследованных групп

пациентов имели более стойкий характер, полностью отсутствовали в исследуемый период у 62,5% участников 1-й группы и у 42,2% — во 2-й. У одного пациента с ФРСО в течение трехнедельного периода наблюдения отмечался рецидив билиарной боли, для купирования болевых ощущений пациент вновь вернулся к приему Тримедата по 600 мг/сут (табл. 3).

При УЗИ билиарной системы было выявлено, что ЖП у всех пациентов 1-й группы с анэхогенным содержимым располагался в обычном месте, у 65% больных имел грушевидную форму и у 35% — овальную форму. В 35% случаев выявлялись перегибы, в 5% — внутрипузырные перетяжки в области шейки ЖП. До назначения лечения только у 5 (12,5%) пациентов отмечался нормальный коэффициент опорожнения ЖП (КО), отражающий моторно-эвакуаторную функцию ЖП. У большинства исследуемых — у 31 (77,5%) человека, по данным УЗИ, диагностирована гипомоторная дискинезия ЖП (КО < 50%), у 4 (10,0%) — гипермоторная дискине-

Таблица 4. Результаты исследования моторно-эвакуаторной функции желчевыводящей системы до назначения и через 3 нед лечения Тримедатом

Исследуемые параметры ЖП натощак и после пищевой нагрузки	До лечения	Через 3 нед лечения
	1-я группа ФРЖП (n=40)	
Фракция опорожнения ЖП $FO = V_{\text{натощак}} - V_{\text{минимальный после нагрузки}}$ (мл)	50,6 – 43,8 = 6,8 (мл)	39,8 – 14,5 = 25,3 (мл)
Коэффициент опорожнения ЖП $KO = (V_N - V_M) / V_N \times 100\%$		
менее 50%	31 (77,5)	11 (27,5)
50–75%	5 (12,5)	29 (72,5)*
более 75%	4 (10)	0
Исследуемые параметры холедоха натощак и после пищевой нагрузки	2-я группа ФРСО (n=45)	
Максимальная ширина натощак	8,1±0,5 мм	5,8±0,2 мм*
Изменение размеров после нагрузки		
расширение	25 (55,5)	11 (24,5)
сокращение	7 (15,6)	32 (71,1)
без изменений	13 (28,9)	2 (4,4)

зия ЖП ($KO > 75\%$). Через 3 нед лечения KO ЖП у 29 (72,5%) пациентов нормализовался независимо от исходного состояния его сократительной функции (табл. 4). После завершения периода наблюдения за пациентами существенной динамики структурных изменений ЖП обнаружено не было.

Во 2-й группе больных с ФРСО исходный диаметр холедоха был значительно шире, чем у здоровых лиц, — $8,1 \pm 0,5$ мм и к окончанию лечения существенно уменьшился, составив $5,8 \pm 0,2$ мм. До лечения только у 7 (15,6%) пациентов после пищевой нагрузки наблюдалось сокращение диаметра протока, что трактовалось как нормальное функционирование СО. У 25 (55,5%) пациентов выявлялось расширение холедоха после пищевой нагрузки. Отсутствие колебаний диаметра холедоха диагностировано у 13 (28,9%). Через 3 нед приема Тримедата отмечено увеличение количества пациентов до 32

(71,1%) человек с нормальной моторно-тонической функцией СО (см. табл. 4).

До лечения моторные нарушения ДПК в виде рефлюкса желчи в желудок чаще отмечались у пациентов с ФРСО: в 1-й группе ДГР выявлялся у 15 (37,5%) больных, в том числе легкой степени — у 10 (66,7%); средней степени — у 5 (33,3%); во 2-й группе ДГР выявлен у 23 (51,1%) пациентов, в том числе легкой степени — у 11 (47,8%), средней степени — у 12 (52,2%). По завершении лечения ДГР легкой степени обнаружен у 1 пациента с ФРЖП (1-я группа) и у 12 (26,7%) с ФРСО (2-я группа).

Тримедат оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, достоверно повышая секрецию мотилина (МТ) и снижая VIP, что было установлено нами в иммуногистохимическом исследовании эндокринных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих МТ и VIP (рис.1, 2;

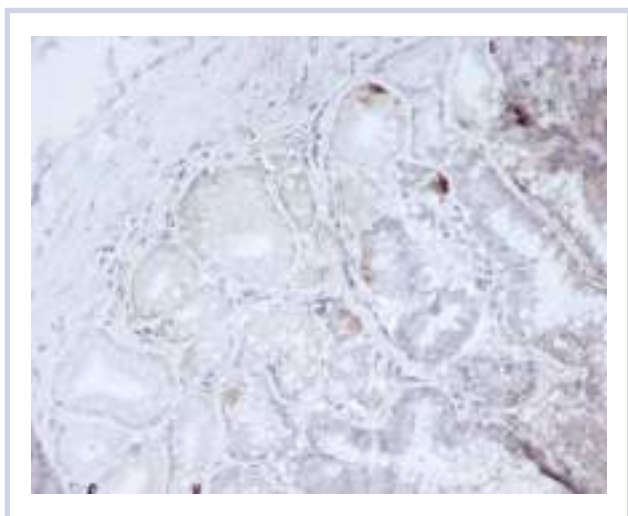


Рис. 1. Гипоплазия эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих мотилин, у больных с ФРСО (ув. 200).

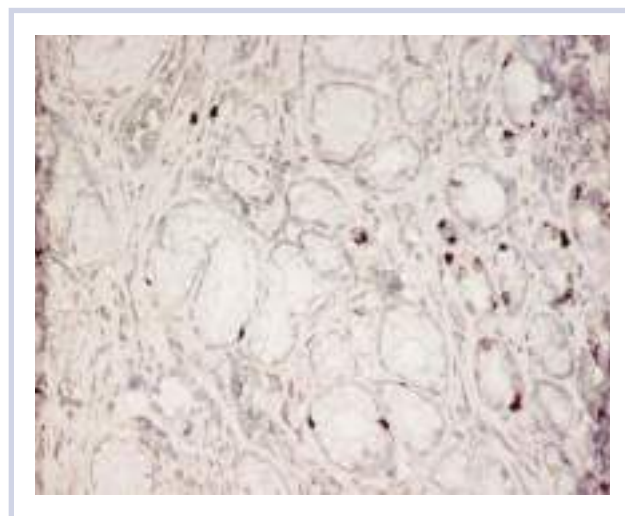


Рис. 2. Гиперплазия эндокринных клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка, секретирующих вазоинтестинальный пептид, у больных с ФРСО (ув. 200).

Таблица 5. Количественная характеристика эндокринных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка, продуцирующих мотилин, до назначения и через 3 нед лечения Тримедатом

Эндокринные клетки	1-я группа: ФРЖП (n=40)		2-я группа: ФРСО (n=45)		Здоровые (n=24)
	до лечения	через 3 нед	до лечения	через 3 нед	
MT-клетки	0,89±0,01*	1,1±0,01*	0,62±0,23* **	1,12±0,22	1,25±0,12
VIP-клетки	2,31±0,21*	1,21±0,23	3,12±0,34* **	1,36±0,23	1,45±0,26

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых; ** — $p < 0,05$, по сравнению с группой ФРЖП.

табл. 5). При этом следует отметить более выраженные изменения в количестве эндокринных клеток желудка у больных с ФРСО, что подтверждает более тяжелое течение данной патологии, ассоциированной с моторно-эвакуаторными нарушениями. Полученные нами данные нашли подтверждение и в литературе [18—20].

Для оценки безопасности и переносимости проводившейся терапии Тримедатом изучались результаты биохимического анализа крови до начала лечения и после его завершения, существенной динамики со стороны клинического и биохимического анализов крови не отмечено. Тримедат хорошо переносился пациентами, нежелательных явлений и побочных эффектов в ходе исследования не отмечалось.

Обсуждение

Основной целью данного исследования являлось изучение эффективности лечения пациентов с ФРЖП и ФРСО билиарного типа препаратом Тримедат и его способности восстанавливать моторную функцию билиарной системы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что трехнедельный курс терапии Тримедатом приводит к купированию билиарной боли у 81,2% больных с расстройствами ЖП и СО (82,5% с ФРЖП и 80% с ФРСО). При этом эффективность терапии существенно не различалась у пациентов с гипомоторной и гипермоторной дисфункцией билиарного тракта. Важным преимуществом препарата является его способность поддерживать ремиссию заболевания. Терапевтический эффект Тримедата сохраняется у 98,8% пациентов в течение последующих 3 нед: ремиссия болевого синдрома — у 81,2%, редкие эпизоды билиарной боли — у 17,6%. Отмечено полное купирование диспепсических расстройств по завершении лечения у 60% больных и сохранение ремиссии в течение 3 нед — у 51,8%.

Известно, что в механизме развития абдоминального болевого синдрома билиарного типа ведущее значение принадлежит моторным нарушениям, приводящим к повышению давления в желчевыводящих путях. Высокое внутриполостное давление

может быть обусловлено как спастической, так и гипомоторной, а нередко и сочетанной дискинезией билиарного тракта. Развитие дисмоторики ЖП и СО может быть связано с сенситизацией этих структур. Поэтому на первые позиции в лечении этой группы пациентов выходят препараты, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность ЖКТ. Взаимодействие препарата Тримедат с опиоидными рецепторами нормализует экспрессию «болевых» нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы, блокируя проведение чрезмерной ноцицептивной и сенсорной импульсации на уровне интернейронов с целью ограничения уровня возбуждения ноцицептивной афферентной системы гастродуоденобилиарнопанкреатической системы.

В проведенном исследовании было показано, что, по данным динамического УЗИ с пищевой нагрузкой, нарушение моторно-тонической функции СО исходно выявлялось у 84,4% пациентов (в том числе у 55,5% по типу гипертонуса, у 28,9% — гипотонуса). После завершения лечения Тримедатом нормальная функция СО отмечена у 71,1% пациентов. В результате лечения Тримедатом у пациентов с ФРЖП наблюдалось восстановление сократительной функции ЖП также независимо от исходного нарушения сократительной функции. До лечения нормальный КО ЖП выявлялся у 12,5% больных, через 3 нед приема — у 72,5%. В связи с тем что Тримедат является агонистом опиоидных рецепторов, его применение приводит к примерно равнозначному изменению выделения как возбуждающих, так и тормозных нейротрансмиттеров ЖП и СО. Результирующее действие такого влияния будет зависеть от исходной экспрессии и соотношения этих медиаторов и окажется модулирующим (спазмолитическим при исходном преобладании возбуждающих, прокинетическим при исходном преобладании тормозных нейротрансмиттеров).

Сократительная активность ЖП и СО функционально тесно связана с моторной активностью ДПК. При анализе результатов изучения моторной функции ДПК было установлено, что моторно-эвакуаторные нарушения в виде ДГР до начала терапии отмечались у 44,7% обследованных больных и преобладали у пациентов с ФРСО (51,1%). Причинами

ДГР могут быть как гипер-, так и гипомоторная дискинезии кишки, ведущие к повышению внутридуоденального давления. Использование эукинетики тримебутина, который нормализует моторику ЖКТ независимо от ее исходного состояния, патогенетически целесообразно. В клиническом исследовании Тримедат оказался эффективным для коррекции моторной функции ДПК. По завершении лечения ДГР легкой степени обнаружен у 15,3%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что Тримедат оказывает модулирующее действие на моторику билиарного тракта и ДПК. Эти эффекты позволяют рассматривать Тримедат как лекарственное средство для инициальной (базовой) терапии пациентов с функциональными расстройствами ЖП и СО и существенно сократить количество и стоимость диагностических процедур по уточнению характера моторных расстройств.

Результаты многих исследований показывают, что циклический выход желчи в ДПК является результатом взаимодействия всех сокращающихся структур данной области, а между структурами желчевыделения и органами дуоденальной зоны существует рефлекторная и нейрогуморальная взаимосвязь. Тримебутин, являясь агонистом периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов, регулирует функционирование диффузной нейроэндокринной системы ЖКТ.

ДПК вкупе с выходным отделом желудка являются своеобразным модулем, координирующим моторную и секреторную активность желчевыводящей системы. В обследованной группе пациентов проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки выходного отдела желудка с определением количества клеток, секретирующих основные регуляторные пептиды ЖКТ до и после лечения тримебутином.

Большое значение в регуляции корреляционных сокращений билиарных структур и ДПК играет мотилин. Мотилин образуется энтерохромафинными клетками ДПК и является основным регуляторным пептидом моторной активности и тонуса ЖКТ. Так, введение мотилина порождает не только раннюю III фазу мигрирующего моторного комплекса (ММК) ДПК, повышает тонус желудка, но и усиливает моторную активность ЖП. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у больных с расстройствами ЖП и билиарного СО исходно от-

мечалось снижение уровня мотилина с последующим его достоверным повышением в результате лечения Тримедатом, что коррелировало с нормализацией моторной функции ЖП и СО, устранением дуоденогастрального рефлюкса.

В отличие от мотилина VIP является исключительно нейромедиатором, присутствует в нейронах кишечника, головного и спинного мозга. Рецепторы VIP находятся в клетках слизистой оболочки желудка, в эпителии желчных и панкреатических протоков. Эффектами VIP в отношении ЖКТ являются возбуждение гладкой мускулатуры кишечника, стимуляция секреции воды, электролитов и бикарбонатов дуктулярными клетками желчных протоков, усиление кровотока в стенке кишки. На основании иммуногистохимического исследования у обследованной группы пациентов исходно выявлено повышение количества VIP-клеток (возможно, одна из причин повышения внутрипротокового давления) с последующим их снижением после завершения трехнедельного приема Тримедата.

Выводы

1. Курсовая терапия Тримедатом эффективна в купировании синдрома билиарной боли, диспепсических расстройств и поддержании ремиссии у больных с функциональными расстройствами ЖП и билиарного СО.

2. Трехнедельный курс лечения Тримедатом в суточной дозе 600 мг приводит к нормализации сократительно-тонической функции ЖП, билиарного СО независимо от исходного нарушения моторики билиарного тракта.

3. Назначение Тримедата при дуоденогастральном рефлюксе восстанавливает моторную активность ДПК.

4. Тримедат хорошо переносится больными, практически не вызывает побочных эффектов и не влияет на показатели клинического и биохимического анализа крови, что свидетельствует о его безопасности и позволяет рекомендовать препарат для широкого использования в клинической практике в качестве базовой терапии у пациентов с расстройствами ЖП и СО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rose J, Fields R, Strasberg S. Poor reproducibility of gallbladder ejection fraction by biliary scintigraphy for diagnosis of biliary dyskinesia. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;226(2):155-159. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.025>
- Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder dysfunction: cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, and biliary dyskinesia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2017;44(4):575-597. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.002>
- Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Preston J, Diggs B, Dolan J, Gilbert E, Schein M, Hunter J. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States. *The American Journal of Surgery*. 2015;209(5):799-803. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.01.003>
- Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1498-1509. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.01.003>
- Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund S, Dudekula A, Olyae M, Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(12):2850-2863. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3342-9>
- Cotton P, Elta G, Carter C, Pasricha P, Corazziari E. Gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1420-1429.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033>
- Lee Y, Kang B, Hwang I, Kim J, Hwang J. Long-term outcomes of symptomatic gallbladder sludge. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(7):594-598. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000202>
- Alcón S, Morales S, Camello P, Pozo M. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochemical Pharmacology*. 2002;64(7):1157-1167. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01259-5](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01259-5)
- Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;37(1):98-106. <https://doi.org/10.1111/apt.12105>
- Cotton P, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, Aliperti G, Freeman M, Kozarek R, Jamidar P, Wilcox M, Serrano J, Brawman-Mintzer O, Elta G, Mauldin P, Thornhill A, Hawes R, Wood-Williams A, Orrell K, Drossman D, Robuck P. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy. *JAMA*. 2014;311(20):2101. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5220>
- Pariente A, Berthelemy P, Arotcarena R. The underestimated role of opiates in sphincter of oddi dysfunction. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1571. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.056>
- Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, Knapple WL, Coyle W, Pineau B, Cunningham JT, Cotton PB, Hawes RH. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1125-1129.
- Sobczak M, Sałaga M, Storr M, Fichna J. Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *Journal of Gastroenterology*. 2013;49(1):24-45. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0753-x>
- Ruepert L, Quartero A, de Wit N, van der Heijden G, Rubin G, Muris J. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003460.pub3>
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Прянишников А.С., Иванов А.Н., Лопатина Е.Ю., Губайдулина Л.И., Овчинникова Н.И., Григорьева Ю.В., Каграманова А.В., Давлетшина И.В. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии моторной функции желчевыводящих путей. *Consilium medicum*. 2008;8:52-57. [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV, Pryanishnikova AS, Ivanov AN, Lopatina EYu, Gubaidulina LI, Ovchinnikova NI, Grigor'eva YuV, Kagramanova AV, Davletshina IV. Effektivnost' agonista opiatnykh retseptorov trimebutina v terapii motornoj funktsii zhelcheyvodyashchikh putei. *Consilium medicum*. 2008;8:52-57. (In Russ.)].
- Минушкин О.Н. Функциональные расстройства билиарной системы. Учебно-методические рекомендации. М.: АдамантЪ; 2015;50. [Minushkin ON. *Funktsional'nye rasstroistva biliarnoi sistemy. Uchebno-metodicheskie rekomendatsii*. М.: Adamant; 2015;50. (In Russ.)].
- Zhang Z, Wu S, Wang B, Su Y, Jin J, Kong J, Wang H. Sphincter of oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(25):4077. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4077>
- Wu SD, Yu H, Wang HL, Su Y, Zhang ZH, Sun SL, Kong J, Tian Y, Tian Z, Wei Y, Jin HX, Jin JZ. The relationship between oddi's sphincter and bile duct pigment gallstone. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2007;45(1):58-61.
- Zhang Z. Roles of sphincter of oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(16):4730. <https://doi.org/10.3748/wjg.v0.i16.4730>

Поступила 19.03.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro20187270>

Эндоскопическое удаление интестинальной липомы больших размеров

К.м.н. С.В. КАШИН^{1,2}, Н.А. МАТВИЕНКО^{3*}, к.м.н. З.В. ГАЛКОВА^{3,4}, к.м.н. И.Б. ПЕРФИЛЬЕВ⁵,
д.м.н. А.И. ЧЕРЕПАНИН³

¹Институт последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия; ²ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ³КДЦ «МЕДСИ на Красной Пресне», отделение эндоскопии и гастроэнтерологии (гл. врач Н.Б. Мясников), Москва, Россия; ⁴факультет дополнительного послевузовского образования ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ⁵ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Представлен литературный обзор по вопросам диагностики и возможностей эндоскопического лечения липом тонкой кишки. Описано клиническое наблюдение бессимптомной интестинальной липомы подвздошной кишки больших размеров.

Ключевые слова: липома тонкой кишки, эндоскопия, эндоскопическое удаление липомы.

The endoscopic removal of a large-size intestinal lipoma

S.V. KASHIN^{1,2}, N.A. MATVIENKO³, Z.V. GALKOVA^{3,4}, I.B. PERFIL'EV⁵, A.I. CHEREPANIN³

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; ²Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russia; ³The Clinical and Diagnostic Centre «MEDSI at Krasnaya Presnya», Department of Endoscopy and Gastroenterology, Moscow, Russia; ⁴Faculty of Additional Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ⁵N.N. Blokhin Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

This review article is focused on the problems of diagnostics and possibilities of endoscopic treatment of large-size intestinal lipomas of small intestines. A clinical observation of an asymptomatic large-size ileal lipoma is reported.

Keywords: small intestine lipoma, endoscopy, endoscopic removal of a lipoma.

Липомы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются редкими, медленно растущими, доброкачественными мезенхимальными опухолями. Липомы встречаются в любом отделе ЖКТ, могут быть как солитарными, так и множественными. Пик заболеваемости приходится на пятое–седьмое десятилетие жизни, немного чаще у женщин [1].

Морфологически липомы представляют собой очаговое скопление жировой ткани в стенке ЖКТ. Приблизительно 90–95% липом локализуется в подслизистом слое стенки ЖКТ и от 5 до 10% — в субсерозном слое [1].

Из-за подслизистого расположения происходит повторная экструзия жировой ткани в просвет ЖКТ, что приводит к образованию псевдоножки липомы.

Чаще всего липома ЖКТ является случайной находкой во время обследования, проведенного по другой причине, и протекает бессимптомно. Однако поражения размером более 2 см (липомы больших размеров) могут быть причиной абдоминальной боли, нарушений стула, инвагинации, обтурационной кишечной непроходимости, желудочно-кишечных кровотечений [1, 2]. Ряд авторов [3]

описали клинические наблюдения неясного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного липомой тонкой кишки.

Наиболее распространенная локализация липом ЖКТ — толстая кишка (около 65–75%). Тонкая кишка занимает второе место: чаще липома формируется в подвздошной кишке (около 20–25%), реже — в тощей и двенадцатиперстной кишке. Липома является второй наиболее распространенной доброкачественной опухолью тонкой кишки (после лейомиомы) [4].

По данным мультицентрового европейского исследования [5], липома тонкой кишки составляет 8,9% среди всех тонкокишечных неоплазий.

Современная эндоскопия

В рамках проводимой в клинике «МЕДСИ на Красной Пресне» программы «Онкоскрининг», помимо консультаций специалистов и определенного перечня лабораторных анализов, проводятся различные инструментальные методы обследования, в том числе эндоскопические исследования верхних и нижних отделов ЖКТ.

Эндоскопическое оборудование отделения эндоскопии. Для эндоскопических исследований используется современное оборудование экспертного класса: эндоскопическая система Olympus EVIS EXERA-III с медицинским монитором высокого разрешения HDTV Olympus OEV262H (производство Японии). Видеоколоноскопия проводится самым современным видеоколоноскопом Olympus CF-HQ190L. Этот современный оптико-электронный прибор позволяет получать цифровое изображение высокой четкости (HD-качество) с возможностью оптического увеличения изображения до 75 крат (функция двойного фокуса на эндоскопе — dual focus, DF), проводить цифровую оптическую хромоскопию за счет обновленного режима узкоспектрального исследования (NBI) структуры поверхности с помощью специальных световых фильтров, что повышает информативность исследования. Расправление стенок кишки проводится с использованием инсуффлятора углекислого газа (CO₂) Olympus, благодаря чему значительно уменьшаются дискомфорт, вздутие и неприятные колики во время и после процедуры (углекислый газ абсорбируется в тканях в 150 раз быстрее, чем обычный воздух). Отмывание остаточного содержимого со стенок кишки проводится водоструйной помпой AFU-100 («Olympus», Япония) с использованием раствора пеногасителя симетикона.

Эндоскопические исследования в клинике выполняются с соблюдением принятых международных стандартов качества в эндоскопии. Большинство эндоскопических исследований проводится амбулаторно, в условиях внутривенной седации, что не только обеспечивает комфортное состояние пациента, но и дает возможность врачу-эндоскописту полноценно использовать весь спектр диагностических возможностей современной эндоскопии. Во время эндоскопического исследования проводится фотофиксация результатов исследования.

Отделение эндоскопии оснащено оборудованием для обработки эндоскопа (дезинфекция высокого уровня) и многоразового инструментария — автоматизированной моюще-дезинфицирующей машиной, шкафом для хранения эндоскопов в асептических условиях.

Качественная подготовка толстой кишки к видеоилеокколоноскопии

От качества подготовки кишечника зависит успех проведенного обследования. Качественная подготовка позволяет выявить различные новообразования, в том числе рак толстой кишки (РТК) на ранней стадии. Наиболее оптимальным способом очищения толстой кишки перед эндоскопическим исследованием является лаваж с помощью слабительных препаратов на основе полиэтиленгликоля,

которые практически полностью заменили использование для этой цели сифонных клизм. С момента внедрения данной группы препаратов стандартным считается объем 4 л. Достижения в фармакологии в последние годы привели к появлению малообъемных препаратов для очищения кишечника, среди которых мировым лидером является макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350/ПЭГ 3350) с аскорбатным комплексом — препарат мовипреп.

В клинической практике применяются различные схемы приема данного препарата — одноэтапная вечерняя, двухэтапная, одноэтапная утренняя. Одноэтапная вечерняя схема, при которой весь объем препарата принимается вечером накануне исследования или операции, подходит в основном для хирургических вмешательств на кишечнике.

Одноэтапную вечернюю схему настойчиво не рекомендуется использовать перед эндоскопическими исследованиями из-за физиологических особенностей работы кишечника. Из-за большого временного промежутка при данной схеме между окончанием приема препарата и началом эндоскопического исследования правые отделы толстой кишки вновь заполняются кишечным содержимым, что затрудняет детальный осмотр слизистой оболочки и приводит к неполноценному объему исследования.

В КДЦ «МЕДСИ на Красной Пресне» подготовка к колоноскопии проводится современным малообъемным препаратом мовипреп. При этом качественное очищение всех отделов толстой кишки достигается меньшим в 2 раза объемом препарата (2 л препарата мовипреп вместо 4 л раствора других препаратов на основе полиэтиленгликоля/макрогола).

Качественная подготовка толстой кишки к эндоскопическому исследованию предполагает два основных условия:

- соблюдение диеты с низким содержанием клетчатки;

- прием препаратов для очищения кишечника — комбинации малообъемного (2 л) макрогола 3350 (полиэтиленгликоль 3350/ПЭГ 3350) с аскорбатным комплексом мовипреп с пеногасителем симетиконом.

Перед подготовкой к колоноскопии пациенты соблюдают определенные диетические рекомендации. В зависимости от регулярности стула у пациента за 2—3 дня до подготовки к колоноскопии ему рекомендуется соблюдать диету с низким содержанием клетчатки.

Разрешенные продукты: молоко, сыр, сметана, сливочное масло, йогурт без добавок и наполнителей, кисломолочные продукты; мясо, птица и рыба нежирных сортов (в отварном, паровом или тушеном виде); паста (макаронные изделия); хорошо проваренный белый рис (кроме плова); яйца; сахар,

мед (не в сотах). Разрешенные продукты не должны содержать мелкие косточки, зерна, семена, отруби.

Разрешенные жидкости: бульоны (прозрачные, процеженные), сок без мякоти, чай, вода, безалкогольные неокрашенные напитки.

Настоятельно рекомендуется исключить из рациона следующие продукты: сосиски, колбасы; жесткое мясо с хрящами, консервы; овощи, включая картофель, зелень, грибы, морскую капусту, морские водоросли; фрукты, ягоды, включая сухофрукты, варенье, желе, джем, мармелад; все хлебобулочные и мучные изделия; крупы, каши, злаковые, бобовые; орехи, семечки, кунжут, мак (в любом виде, в том числе и в сушках, булочках и т.д.); зерна, отруби и другие семена, специи, а также продукты, содержащие косточки и зерна; морепродукты; чипсы, гамбургеры, шоколад.

Также из рациона рекомендуется исключить следующие жидкости: алкоголь, газированные напитки, кофе, компот, кисель.

Накануне исследования прием твердой пищи рекомендуется полностью исключить, прием пищи (завтрак, обед) возможен до 13:00 накануне исследования (согласно списку разрешенных продуктов), далее следует пить прозрачные жидкости из списка разрешенных жидкостей в любом количестве. Утром в день исследования, после окончания подготовки, можно выпить сладкий чай, прозрачные жидкости. Прекратить прием всех жидкостей следует не позже чем за 2 ч до исследования.

Схемы и режимы современной малообъемной подготовки толстой кишки

Для подготовки к колоноскопии применяется двухэтапная (раздельная) схема, рекомендуемая Европейским и Американским гастроэнтерологическими обществами, а также одноэтапная утренняя схема в зависимости от времени назначенного исследования и организационных условий конкретной клиники.

Двухэтапная схема подготовки препаратом мовипреп применяется, если колоноскопия назначена в первой половине дня — ориентировочно с 8:00 до 14:00. Вечером накануне исследования необходимо выпить 1 л мовипрепа с 18:00 до 19:00 (или с 19:00 до 20:00), после чего следует выпить еще 500 мл разрешенной жидкости (вода, прозрачный бульон, фруктовый сок без мякоти, безалкогольные неокрашенные напитки, чай).

Утром в день исследования выпить еще 1 л мовипрепа (с 6:00 до 7:00, если исследование назначено на 10:00 или 11:00), после чего также необходимо выпить еще 500 мл разрешенной жидкости (вода, прозрачный бульон, фруктовый сок без мякоти, компот без ягод, безалкогольные неокрашенные на-

питки, чай). В утреннюю порцию мовипрепа необходимо добавить $\frac{1}{4}$ флакона пеногасителя симетикона в жидкой форме (эмульсия или сироп). В нашей стране доступны следующие препараты на основе симетикона — Боботик, Саб симплекс, Симетикон, Эспумизан, Антифлат, Симикол, Инфакол, Дисфлатил и т.д.

Время утреннего приема препарата выбрать таким образом, чтобы от момента окончания приема до исследования прошло не менее 2 ч и не более 4 ч.

Утренняя одноэтапная подготовка используется, если колоноскопия назначена с 14:00 до 19:00. Конкретное время приема раствора обсуждается с врачом и зависит от того, на какое время назначено исследование.

Утром в день исследования пациент принимает всю дозу препарата — 2 л препарата Мовипреп, после каждого литра дополнительно принимается по 500 мл разрешенной жидкости (вода, прозрачный бульон, фруктовый сок без мякоти, безалкогольные неокрашенные напитки, чай), во 2-й литр необходимо добавить $\frac{1}{4}$ флакона пеногасителя симетикона в жидкой форме. Возможно проведение подготовки к колоноскопии непосредственно в клинике (в отдельной палате стационара).

При выявлении полипов толстой кишки рекомендуется их эндоскопическое удаление. В нашей клинике возможно эндоскопическое удаление полипов непосредственно во время диагностической колоноскопии, что позволяет избежать повторной подготовки к исследованию, повторного проведения анестезии («медикаментозного сна») и повторного выполнения непосредственно самого эндоскопического исследования колоноилеоскопии.

Клиническое наблюдение

С целью онкологического скрининга в нашу клинику обратился мужчина 54 лет. На момент осмотра пациент жалоб не предъявлял. Из анамнеза стало известно, что ежегодно пациент проходит профилактическое обследование в Германии. Год назад при очередном обследовании при ЭГДС и колоноскопии патологии не обнаружили.

В условиях внутривенной седации с использованием пропофола пациенту были выполнены ЭГДС и колоноскопия. При видеоилеоколоноскопии в подвздошной кишке на расстоянии 4—5 см от баугиниевой заслонки было выявлено неэпителиальное образование овальной формы, длиной 4,5—5 см и диаметром 3 см, на широком основании диаметром до 15—20 мм. Поверхность образования — крупнобугристая, слизистая оболочка с очагами гиперемии и участками втяжения, без нарушения регулярности ямочного рисунка при осмотре в режиме NBI+DF. Стенка у основания образования эластич-

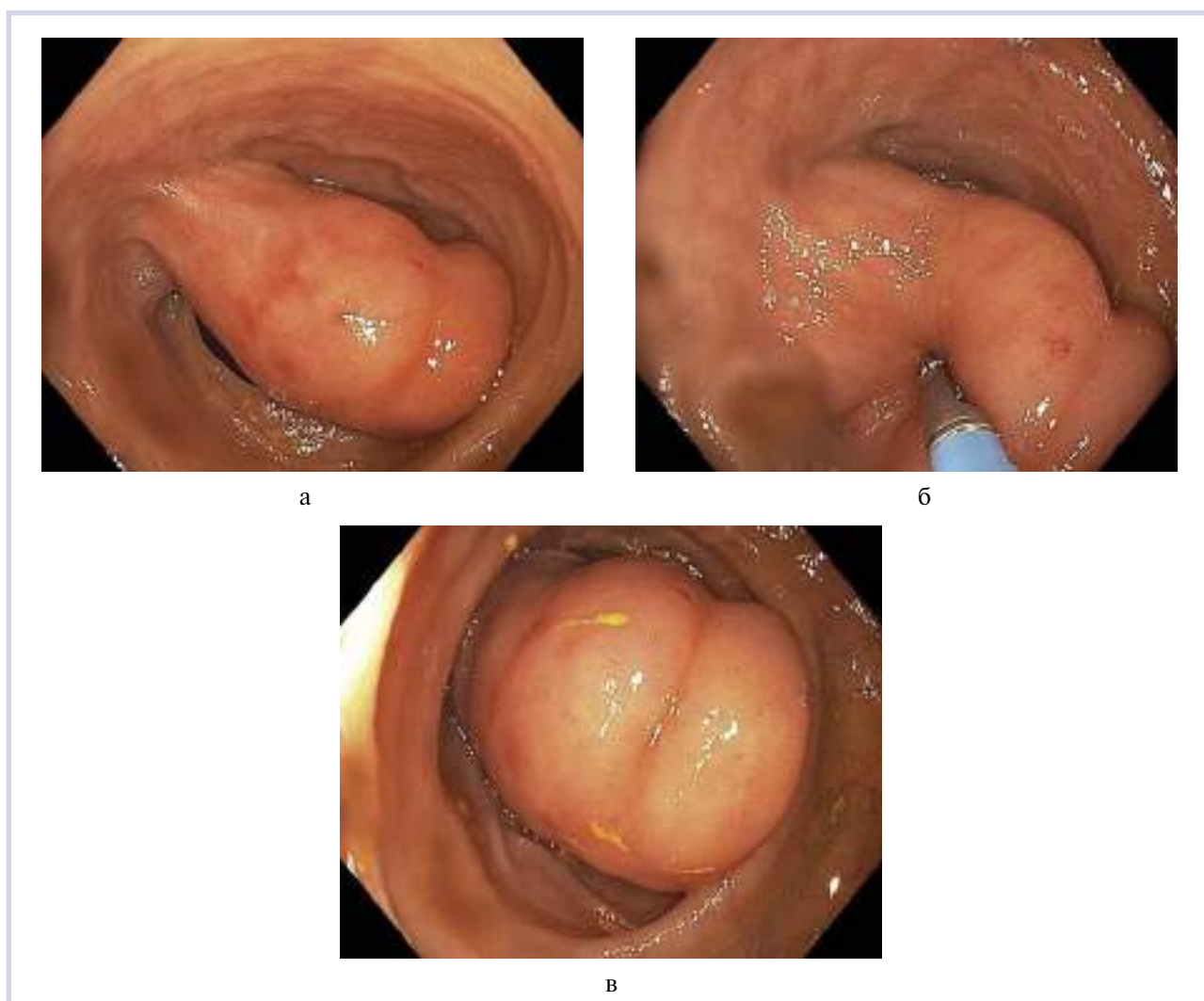


Рис. 1. Эндофотография образования подвздошной кишки (осмотр в белом свете): обзорное фото.

а — определяется основание образования; б — пальпация образования биопсионными щипцами; в — участок втяжения на верхушке образования.

ная, перистальтическая волна не нарушена. Просвет в зоне образования сужен до 0,6 см при максимальной инсуффляции воздуха. При инструментальной пальпации образование мягко-эластичной консистенции, подвижное (рис. 1, а, б, в; рис. 2). Баугиниева заслонка полулунной формы, устье сомкнуто, ориентировано в купол слепой кишки.

В сигмовидной кишке определялись множественные дивертикулы с размером устья от 0,3 до 0,5 см, без признаков воспаления.

Также в проксимальной трети сигмовидной кишки было выявлено плоско возвышающееся эпителиальное образование размером 3 мм, с аденоматозной перестройкой ямочного и сосудистого рисунков при осмотре в режиме NBI+DF: ямочный рисунок перестроен по типу III по классификации S. Kudo, сосудистый рисунок изменен по II типу по

классификации Y. Sano. Образование удалено методом «холодной полипэктомии».

Пациенту было проведено дообследование в объеме компьютерной томографии органов брюшной полости, видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки с целью исключения наличия других объемных образований этой локализации.

По данным контрастной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 3) на аксиальных срезах визуализировано овальной формы образование, размером 4,9×3,2 см, расположенное в терминальном отделе подвздошной кишки, жировой плотности (от -80 до -32 Нu) с однородной структурой. Свободная жидкость, увеличенные лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не обнаружены.



Рис. 2. Эндофотография образования подвздошной кишки (осмотр в узком спектре света, NBI).

При видеокапсульной энтероскопии (с использованием системы PillCam SB3) на отдельных фреймах встречаются участки слизистой оболочки тощей кишки с явлениями интравиллезного лимфостаза (время исследования 01 ч 05 мин 15 с). В дистальных отделах подвздошной кишки выявлено неэпителиальное образование, практически полностью перекрывающее просвет подвздошной кишки, однако легко преодолеваемое эндовидеокапсулой (время исследования 04 ч 17 мин 31 с) (рис. 4).

При повторном осмотре через 2 мес визуальная картина образования несколько изменилась (рис. 5, а, б). Отмечалось пролабирование опухоли через баугиниеву заслонку. Покрывающая образование слизистая оболочка была отечна, очагово гиперемирована, на этом фоне обнаружены поверхностные изъязвления до 5 мм, а также участки втяжения без нарушения регулярности ямочного рисунка. При инструментальной пальпации ткани образования плотные, «симптом подушки» отрицательный.

Пациенту была выполнена эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) (рис. 6, а, б): просвет подвздошной кишки заполнен водой, выполнено сканирование стенки мини-зондом с частотой сканирования 20 МГц, стенка кишки на всем протяжении равномерно пятислойная, не утолщена, на уровне образования определяются ткани повышенной эхогенности, исходящие из подслизистого слоя, дистальные отделы образования отчетливо не визуализируются за счет затухания ультразвуковой волны на данной частоте, первые два эхослоя (слои слизистой оболочки) над образованием прослеживаются. Полученные данные соответствовали неэпителиальному образованию стенки кишки — липоме.

Для уточнения характера роста выполнена подслизистая инъекция физиологического раствора с индигокармином. При этом также отчетливо определялось широкое основание, отмечалась повышенная кровоточивость тканей.

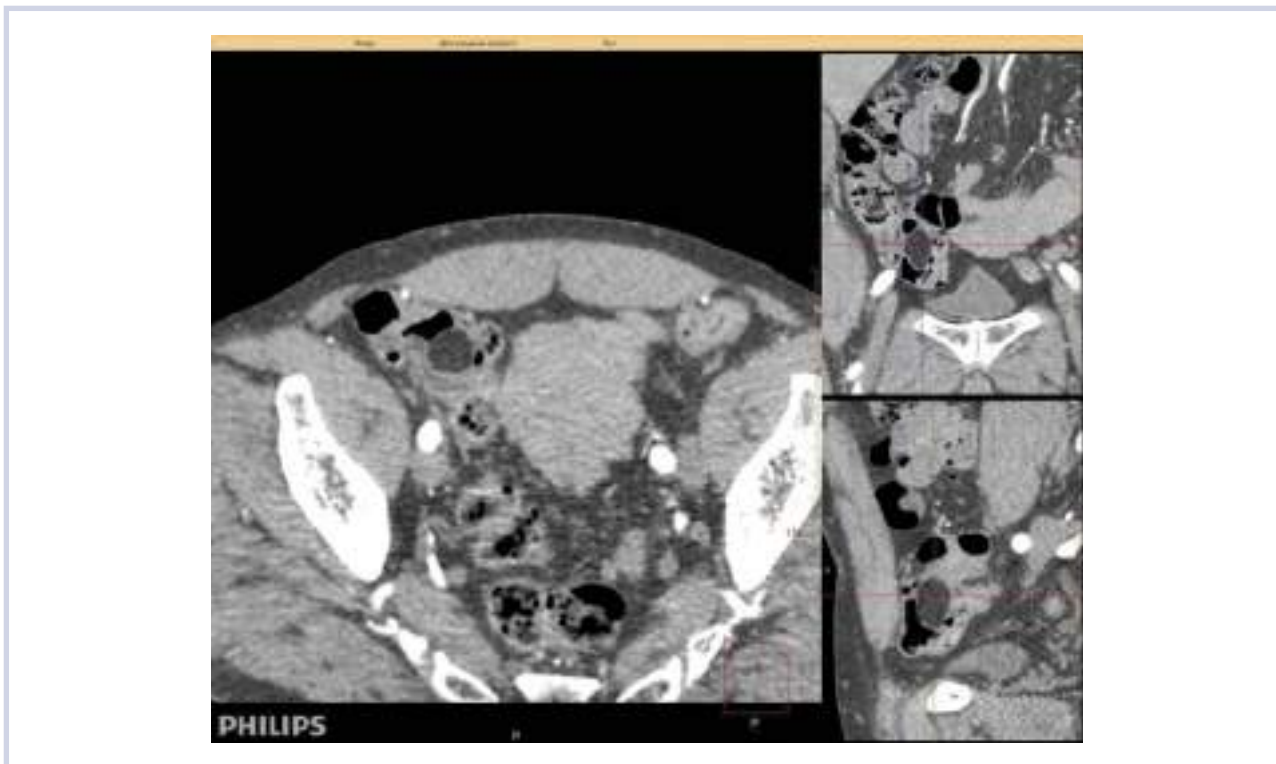


Рис. 3. Контрастная МСКТ органов брюшной полости.



Рис. 4. Эндофотография капсульного исследования (Pill Cam SB3).

Учитывая изменившийся характер образования, для исключения нейроэндокринной опухоли, а также злокачественной опухоли жировой ткани специалисты приняли решение о выполнении биопсии с последующей морфологической верификацией образования и об определении дальнейшей тактики, выборе способа оперативного лечения. Выполнена послойная глубокая биопсия до получения рыхлых мягких тканей образования желтоватого цвета. При гистологическом исследовании выявлены ткань из жировых клеток, воспалительные изменения стенки кишки; данных за наличие злокачественного новообразования не обнаружено.

После получения результатов гистологического исследования пациент был госпитализирован для эндоскопического удаления образования. В условиях хирургической операционной пациенту было выполнено эндоскопическое удаление образования.

Качество подготовки по принятой в клинике двухэтапной схеме с применением современного малообъемного препарата мовипреп было отличным и составило максимальное количество баллов по Бостонской шкале оценки качества подготовки кишки к исследованию — 9 баллов (3—3—3).

Протокол эндоскопического вмешательства (рис. 7—11). Видеоколоноскоп Olympus CF-HQ190L с фиксированным на дистальном конце прозрачным пластиковым колпачком (D-201-14304, «Olympus») проведен в терминальный отдел подвздошной кишки. В терминальном отделе подвздошной кишки на расстоянии 4—5 см от баугиниевой заслонки визуализируется ранее выявленное неэпителиальное образование. На основание образования наложена лигатура Olympus Endo Loop диаметром 30 мм, фиксирована и затянута в области основания патологического образования с целью снижения риска кровотечения и перфорации при выполнении резекции образования. После наложения лигатуры отмечены признаки ишемии слизистой оболочки, однако кровоток при динамическом наблюдении сохранялся, что потребовало наложения второй лигатуры в основании образования. После наложения лигатуры определялось увеличение размеров опухоли за счет отека. Следующим этапом выполнен разрез слизистой оболочки над липомой с целью извлечения ткани липомы и удаления ее несколькими фрагментами для уменьшения риска коагуляционного воздействия на основание образования и окружающие образование стенки кишки. Разрез слизистой оболочки на поверхности образования выполнен с помощью крючковидного эндоскопического ножа (Hook knife, «Olympus») в смешанном режиме

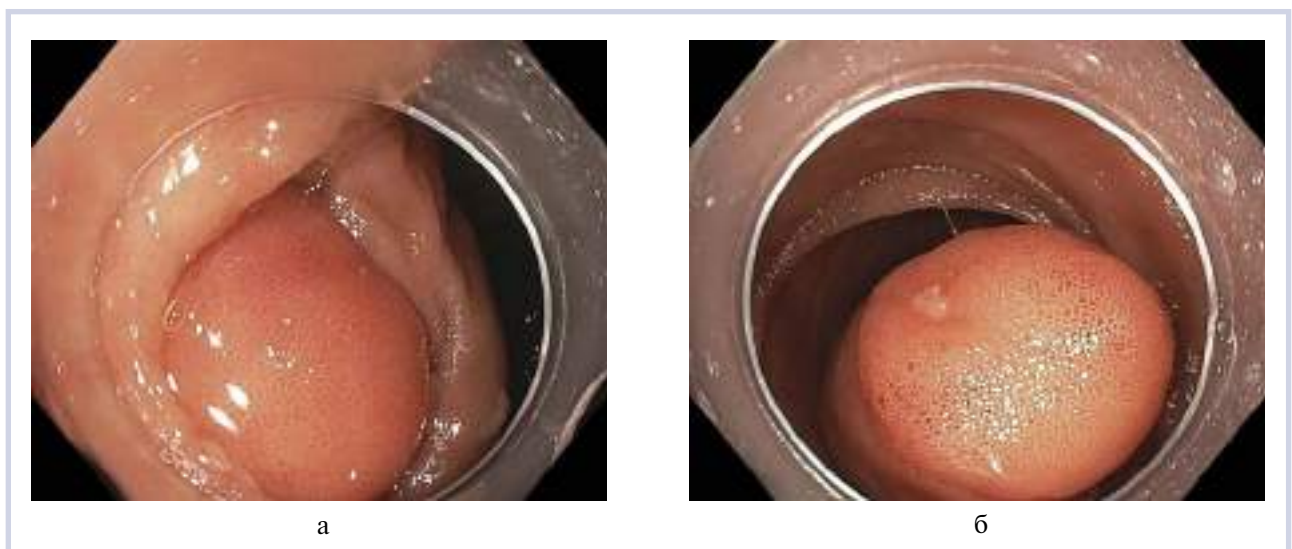


Рис. 5. Эндофотография (осмотр в белом свете с дистальным колпачком).

а — пролапс опухоли через баугиниеву заслонку; б — изъязвление на верхушке образования.

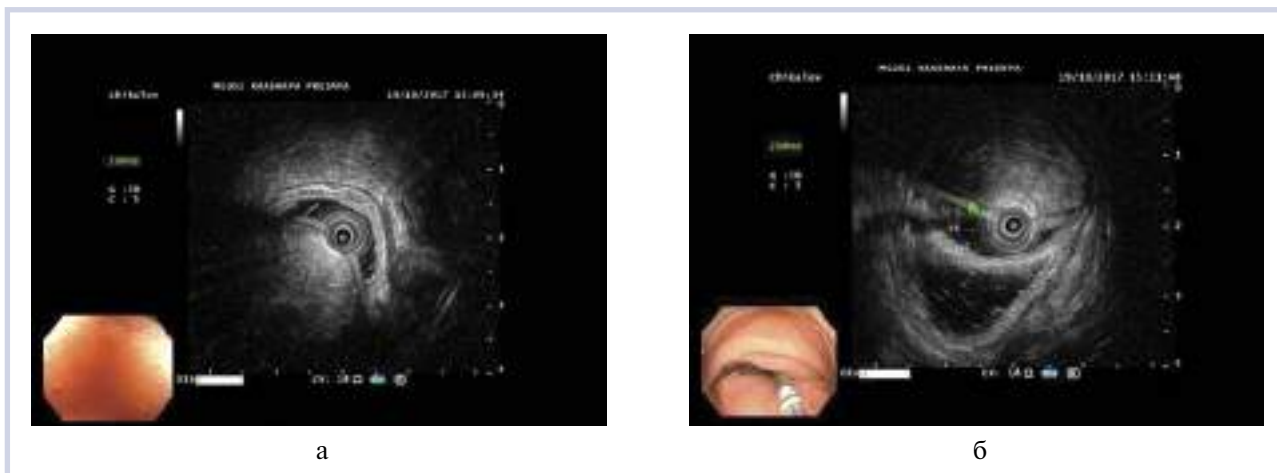


Рис. 6. Фотография ЭУС.

а — определяется гиперэхогенное образование; б — стрелкой указаны первые два эхослоя над образованием, которые хорошо прослеживаются.

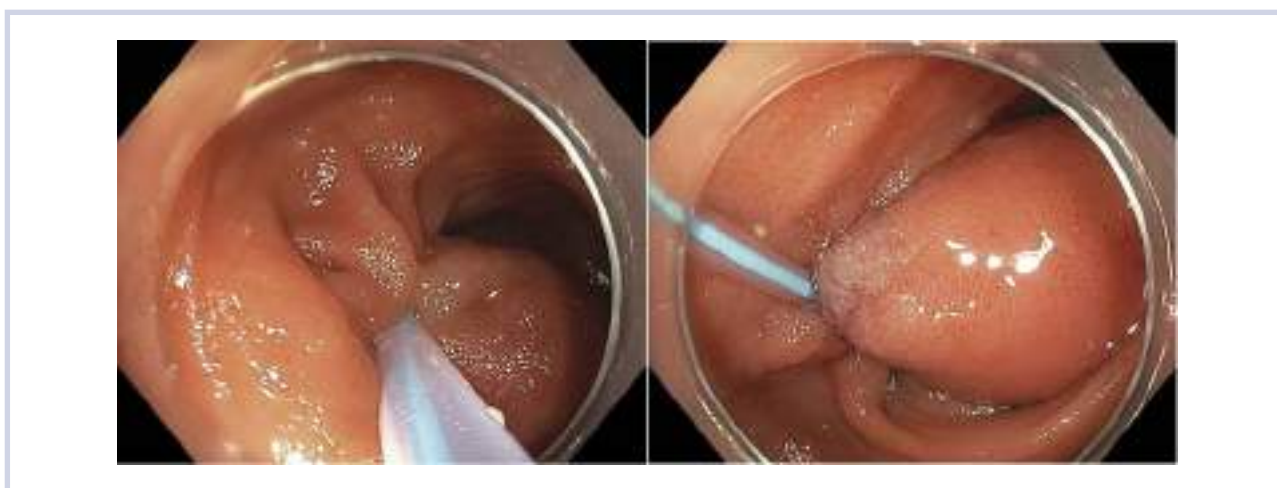


Рис. 7. Этап наложения первой лигатуры.

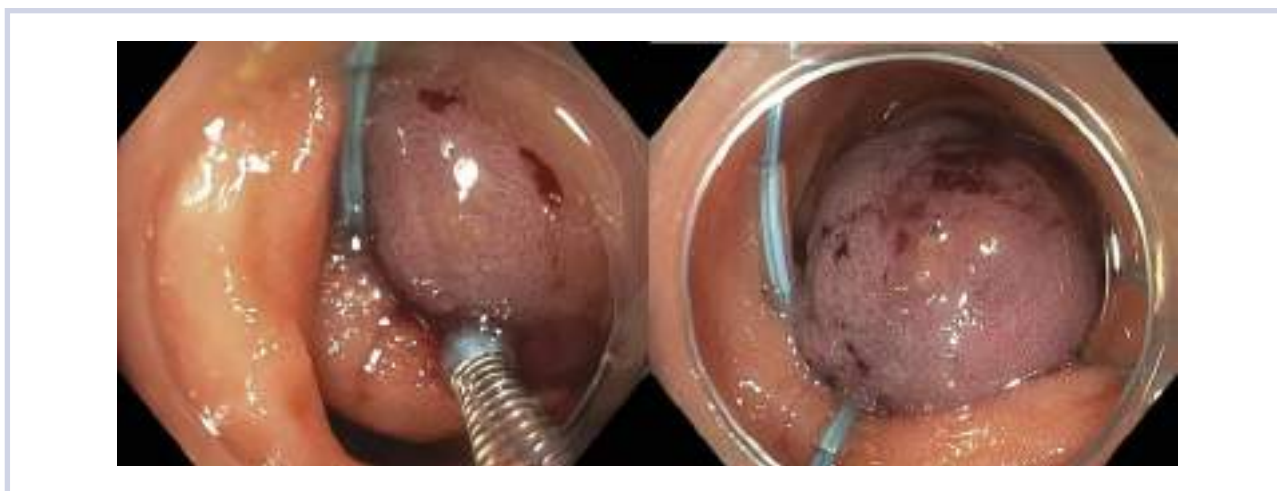


Рис. 8. Этап наложения второй лигатуры.



Рис. 9. Разрез слизистой оболочки над липомой.



Рис. 10. Этапы удаления образования несколькими фрагментами с помощью эндоскопических петель.



Рис. 11. Края слизистой оболочки над лигатурой сведены двумя клипсами.

коагуляции (Endocut, 40 W, ERBE VIO 300D). Образование поэтапно полностью удалено несколькими фрагментами с помощью эндоскопических петель (Captivator, Rotatable Snare, Boston Scientific) диаметром 20, 15 и 10 мм. Незначительное подтекание крови диффузного характера из двух краев слизистой оболочки остановлено прицельной коагуляцией с помощью Coagrasper («Olympus»). На последнем этапе операции края слизистой оболочки над лигатурой сведены двумя клипсами Endostars. Фрагменты образования извлечены с помощью эндоскопической сетки-ловушки для гистологического исследования (рис. 12).

В послеоперационном периоде пациенту было рекомендовано соблюдать постельный режим, голод в 1-е сутки, питье разрешено в любом количестве; далее рекомендовано соблюдать лечебное питание — стол №1 с исключением острой пищи, ово-

щей и фруктов, алкоголя, крепкого чая и кофе в течение 3 сут. В 1-е сутки наблюдения в стационаре проводился лабораторный контроль — клинический анализ крови был выполнен вечером в день вмешательства и утром следующего дня. На 2-й неделе рекомендованы ограничение физической нагрузки и отказ от посещения сауны и бани.

При гистологическом исследовании пострезекционных участков эндоскопический диагноз был полностью подтвержден: подслизистая липома стенки подвздошной кишки, хронический активный энтерит. Образование построено из липоцитов различной величины и формы, без признаков атипии, хроническое умеренно активное воспаление в слизистой оболочке стенки тонкой кишки, со слабым склерозом (рис. 13).

Контрольное эндоскопическое исследование запланировано через 3 мес.

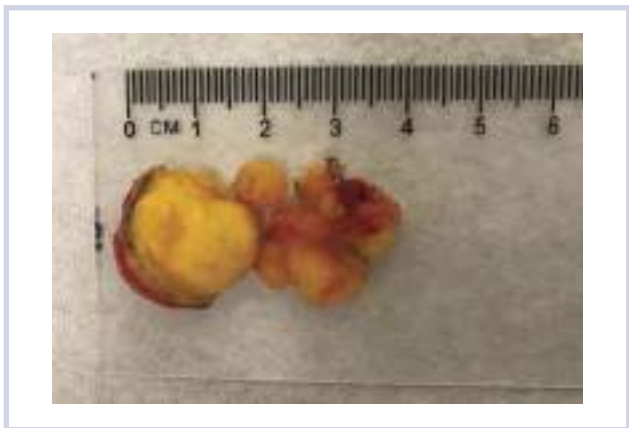


Рис. 12. Извлеченные для гистологического исследования фрагменты образования.

Обсуждение

Липома тонкой кишки является достаточно редкой патологией, которая зачастую не имеет не только специфических, но и каких-либо клинических проявлений. Однако при длительном существовании увеличение опухоли до 2 см в размере и более может стать причиной абдоминальной боли, нарушения стула, острой или хронической кровопотери, инвагинации, обтурационной кишечной непроходимости, что обуславливает необходимость активной хирургической тактики ведения таких пациентов.

Чаще липомы тонкой кишки локализируются в терминальном отделе подвздошной, что делает ее

доступной для визуализации при стандартной илеоколоноскопии. Этот факт подчеркивает важность интубации подвздошной кишки при каждой колоноскопии.

Наиболее ответственным этапом является дифференциальная диагностика. В данном случае необходимо исключить лейомиому, нейроэндокринную опухоль (НЭО), гастроинтестинальную стромальную опухоль (ГИСО). Согласно данным Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, среди первичных новообразований тонкой кишки ГИСО занимает первое место и составляет 32,1%, а НЭО — около 19%.

С целью дифференциальной диагностики проведена ЭУС, так как этот метод позволяет уточнить эхоструктуру неэпителиального образования, а также визуализировать слой, из которого оно исходит. Ряд авторов [6] упоминают о необходимости проведения ЭУС также для снижения риска перфорации при внутрипросветном эндоскопическом удалении.

С учетом изменений визуальной картины опухоли по сравнению с первичным осмотром (появление гиперемии, изъязвления покрывающей слизистой оболочки, уплотнения самого образования) целесообразно включить в ряд возможных диагнозов злокачественные опухоли жировой ткани. Согласно классификации ВОЗ последнего пересмотра (2013), к таковым относятся следующие:

- 1) Промежуточные (местно-агрессивные):
 - атипическая липоматозная опухоль;
 - высокодифференцированная липосаркома.

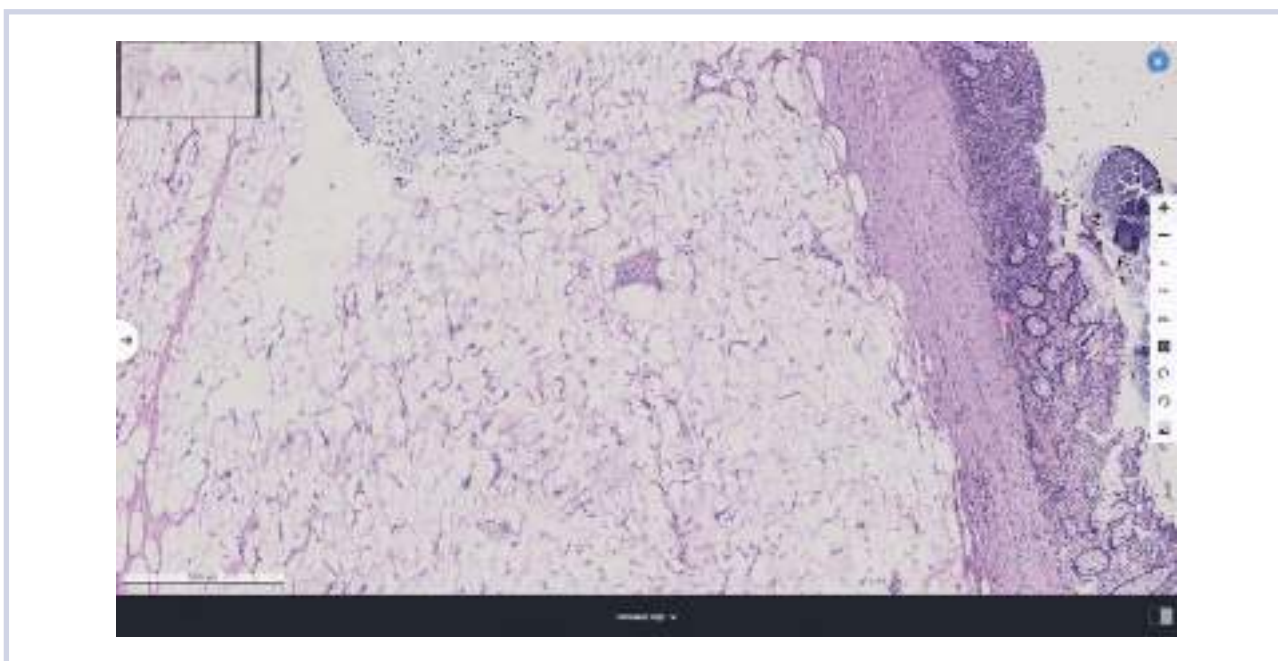


Рис. 13. Микрофотография гистологического препарата.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20.

- 2) Злокачественные:
 — недифференцированная липосаркома;
 — миксоидная липосаркома;
 — плеоморфная липосаркома;
 — липосаркома БДУ.

Окончательный гистологический вариант возможно уточнить только с помощью патоморфологического исследования.

Липосаркомы относятся к саркомам мягких тканей, которые являются редкими опухолями: заболеваемость ими в Европе составляет всего 5 случаев на 100 000 человек в год; возможна любая локализация [7]. Хотя липосаркомы у взрослых чаще всего локализованы в забрюшинном пространстве и конечностях, в мировой литературе описаны единичные случаи первичных и вторичных липосарком ЖКТ [8–11].

D'Annibale и соавт. [12] описали клиническое наблюдение первичной липосаркомы подвздошной кишки без поражения региональных лимфатических узлов, но с метастатическим поражением печени.

Таким образом, современная эндоскопия позволяет провести дифференциальную диагностику, определить показания и метод удаления образования.

Выбор метода лечения липом по-прежнему вызывает споры. Ряд зарубежных авторов [13, 14, 15] предлагают эндоскопический внутрипросветный метод удаления липом ЖКТ в качестве адекватной альтернативы инвазивному хирургическому. H.G. Yu

и соавт. [16] доложили о 15 успешно проведенных внутрипросветных эндоскопических резекциях липом ЖКТ больших размеров. Никаких серьезных осложнений, таких как перфорация и клинически значимое кровотечение, не наблюдалось; рецидивов (после 1–8 лет наблюдения) также не было.

Липомы ЖКТ можно полноценно и безопасно удалить внутрипросветным эндоскопическим методом. Однако эти данные не могут быть убедительными доказательствами из-за слишком небольшого числа описанных случаев: в большинстве публикаций описано только по одному клиническому наблюдению. Все это обуславливает актуальность, а также необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Экспертная эндоскопия клиники «МЕДСИ на Красной Пресне» позволяет проводить полный спектр диагностических и оперативных возможностей современной эндоскопии. Экспертный уровень обеспечивается сочетанием использования современного эндоскопического оборудования и работы команды высококвалифицированных специалистов (врачи-эндоскописты, хирурги, анестезиологи, а также медицинские сестры), которые, являясь сотрудниками университетской кафедры, активно развивают и внедряют в ежедневную практику современные методы эндоскопической диагностики и лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fernandez MJ, Davis RP, Nora PF. Gastrointestinal lipomas. *Arch Surg*. 1983;118:1081-1083.
- Heiken JP, Forde KA, Gold RP. Computed tomography as a definitive method for diagnosing gastrointestinal lipomas. *Radiology*. 1982;142:409-414.
- Jen-Wei Chou, Chun-Lung Feng. Obscure Gastrointestinal Bleeding Caused by Small Bowel Lipoma. *Inter Med*. 2008;47:1601-1603.
- Agha FP, Dent TL, Fiddian-Green RG, Braunstein AH, Nostromant U. Bleeding lipomas of the upper gastrointestinal tract: a diagnostic challenge. *Am Surg*. 1985;51:279-285.
- ESGE Recommendations on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases, 2009.
- Kim CY, Bandres D, Tio TL, Benjamin SB, Al-Kawas FH. Endoscopic removal of large colonic lipomas. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:929-931.
- Casali PG, Blay JY. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при саркомах мягких тканей. *Annals of Oncology*. 2008;19(Suppl. 2):89-93.
- Mohandas D., Sarat CR, Bhaskar SV, Gopinath A. Liposarcoma of the Ileum with Secondaries in the Liver. *American Journal of Gastroenterology*. 1972 Aug;58:Issue 2: 172-176.
- Bostanolu A, Yildizl B. Primary liposarcoma of the stomach, Ankara Numune Teaching Hospital, Ankara. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2013;72-76.
- Lo'pez-Negrete L, Luyando L, Sala J. Liposarcoma of the stomach. *Abdom Imaging*. 1997;22:373-375.
- Kunihiko Seki Tadashi Hasegawa Ryuji Konegawa. Primary liposarcoma of the Stomach: a Case Report and a Review of the Literature. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1998 1 April;28(Issue 4): 284-288.
- D'Annibale M, Cosimelli M, Covelto R, Stasi E. Liposarcoma of the colon presenting as an endoluminal mass. *World Journal of Surgical Oncology*. 2009.
- Christie JP. The removal of lipomas. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:532,533.
- Pfeil SA, Weaver MG, Abdul-Karim FW, Yang P. Colonic lipomas: outcome of endoscopic removal. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:435-438.
- Chung YF, Ho YH, Nyam DC, Leong AF, Seow-Choen F. Management of colonic lipomas. *Aust N Z J Surgery*. 1998;68:133-135.
- Yu HG. A safe and efficient strategy for endoscopic resection of large, gastrointestinal lipoma. *Surg Endoscopy*. 2007;21:265-269.

Поступила 29.01.18

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. Рукопись направляется в редакцию в электронном варианте по электронному адресу: gastro@mediasphera.ru.

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Указание официального названия организации и ведомства, на базе которых выполнена работа, приводится на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

Обязательно указывать идентификатор ORCID для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

ORCID — это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. На сегодняшний день это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), число рисунков — не более 5–6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материал и методы, результаты, заключение. В конце резюме нужно написать 3–5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию СЕАР.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Все рисунки должны быть представлены в электронном формате в виде **самостоятельных файлов**:

а) изображения, полученные с помощью цифровых фотоаппаратов, отсканированные фотографии, изображения и рисунки должны иметь разрешение не менее 300 dpi и сохранены в форматах *.jpg или *.tif;

б) графики, схемы и другие иллюстративные материалы, полученные с помощью компьютерных программ (PowerPoint, Excel, Postscript и др.), следует представлять в форматах *.pdf, ai, Postscript. **Иллюстрации, импортированные в программу Word и сохраненные в данном текстовом редакторе, в работу не принимаются.** Запрещается использовать трехмерные столбчатые графики и круговые диаграммы. Плохо различимые оттенки серого цвета (не более 5) в диаграммах желательно заменять различной штриховкой, в графиках использовать все виды пунктира (звездочки, квадраты, треугольники и пр.) и обозначать кривые цифрами. Файлы изображений, раскрытые на экране монитора в полный размер, должны быть четкими, цифры и текстовые пояснения (минимальные) должны быть хорошо читаемыми;

в) портреты следует представлять анфас, на светлом фоне, без предметов интерьера, сливающихся по тону с лицом и одеждой. Портреты к юбилейным статьям и некрологам должны иметь разрешение 300 dpi при ширине 50 мм;

г) запрещается подавать заимствованные из опубликованных источников (включая Интернет) иллюстрации без письменного разрешения автора/правообладателя. Исключение — изображения, маркированные как CC-BY, которые можно публиковать со ссылкой на источник;

д) содержание малоинформативных графиков (менее 6 цифровых значений) следует переносить в текст. Это же относится и к таблицам.

14. Подписи ко всем рисункам печатаются на отдельной странице. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» — объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей. Если рисунок состоит из нескольких фрагментов, необходимо дать общую подпись ко всему рисунку, затем описание каждого фрагмента. В подписи к микрофотографиям надо указывать окраску и степень увеличения. Данные рисунков не должны повторять материал таблиц. По тексту даются ссылки на таблицы и рисунки; место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом в левом поле с указанием их номера.

В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. В списке литературы каждый источник дается с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название кни-

ги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе Scopus всех авторов публикации в списке литературы необходимо приводить фамилии **всех авторов статьи**.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упомянутые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

Например:

Литература/References

1. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15:1:4-8. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15:1:4-8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/ro-sakush20151514-8>

2. Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. *World Journal of Surgery*. 1999;23(3):248-251. <https://doi.org/10.1007/pl00013189>

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое написание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

1. Журнальные статьи.

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в **стандарте BSI** (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Например:

... [Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzernova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G,

Примеры оформления различных вариантов библиографических описаний:

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Стандартная журнальная статья	Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. [...] https://doi.org/10.14341/probl20135943-10	Vega K. Heart Transplantation Is Associated with an Increased Risk for Pancreaticobiliary Disease. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1996;124(11):980. https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00005
Статья в номере с приложением	Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2005;14(прил. Инсульт):18-22. [...]	Crinò L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> . 2002;29(3)(Suppl.9):9-16. https://doi.org/10.1053/sonc.2002.34266
Книга (авторы)	Гиляревский С.Р. <i>Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению</i> . М.: Медиа Сфера; 2008. [...]	Ringsven MK, Bond D. <i>Gerontology and leadership skills for nurses</i> . 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Окончание на след. стр.

Примеры оформления различных вариантов библиографических описаний:

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Книга (под ред.)	На всю книгу: <i>Инфекции, передаваемые половым путем.</i> Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007. [...] На часть в книге: <i>Инфекции, передаваемые половым путем.</i> Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007:11-33. [...]	На всю книгу: Norman IJ, Redfern SJ, eds. <i>Mental health care for elderly people.</i> New York: Churchill Livingstone; 1996. На часть в книге: Lewinsohn P. Depression in adolescents. In: Gotlib IH, Hammen CL, eds. <i>Handbook of Depression.</i> New York, NY: Guilford Press; 2002:541-553.
Юридические материалы (законопроекты, кодексы, постановления, приказы, федеральные стандарты, правила) (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ссылка активна на 12.12.2014. http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalny [...]	
Патент (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. Ссылка активна на 12.12.2014. http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/me [...]	Rabiner RA, Hare BA, inventors; OmniSonics Medical Technologies Inc, assignee. Apparatus for removing plaque from blood vessels using ultrasonic energy. US patent 6,866,670. March 15, 2005.
Медиа и электронные материалы	Протокол исследования больных с нарушениями сна [архив]. Ссылка активна на 12.12.2014. http://sleepmed.ru/protissl.zip [...]	Hormone replacement therapy [audio]. National Public Radio. August 5, 2002. Accessed March 4, 2004. http://www.npr.org/templates/story/story.php?story
Журнальная статья в электронном формате	Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.</i> 2011;111(9) (2):10-18. Ссылка активна на 12.12.2014. http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail [...]	Duchin JS. Can preparedness for biological terrorism save us from pertussis? <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 2004;158(2):106-107. Accessed June 1, 2004. http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/

Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii.* 2013;59(4):3-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации: (In Russ.).

Например:

... [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).]

Если источник был переведен на английский язык, то указывается перевод, а не транслитерация.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Просим обратить внимание на **единственно правильное оформление ссылки DOI:**

Пример. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

Не допускается использование вариантов с «doi:», «dx.doi.org» и т.п. В теле ссылки используется только знак дефиса.

После doi и URL не ставится точка!

16. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подвергаются рецензированию.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегией может направиться статья на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редакция журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Rooyen S., Black N., Godlee F. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52: 625-629.

20. В оригинальных статьях необходимо указать, на каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- концепция и дизайн исследования;
- сбор и обработка материала;
- статистическая обработка данных;
- написание текста;
- редактирование.

Пример:

Авт. И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.И., С.С.

Сбор и обработка материала — П.П.

Статистическая обработка — П.П.

Написание текста — С.С.

Редактирование — И.И.

21. Конфликт интересов

При предоставлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на титульной странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Авторы должны представить заполненную анкету.

Каждый из авторов должен ответить на приведенные ниже вопросы, утвердительный ответ требует дополнительной информации.

Название рукописи (статьи) _____

Автор _____

1. Получали ли Вы или Ваши близкие родственники деньги, подарки и иное вознаграждение от организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация, включая гонорары за выступления, консультации, подарки, финансирование поездок, средства на исследования?

Да/Нет

2. Есть ли у Вас близкие родственники, работающие на организацию, учреждение или компанию, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

3. Есть ли у Вас близкие родственники, находящиеся на вышестоящей позиции, т.е. Руководитель/Директор организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

4. Есть ли у Вас близкие родственники — держатели акций, имеющие инвестиции или иные финансовые интересы (за исключением паевых инвестиционных фондов) в организации, учреждении или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

5. Могут ли результаты этой публикации прямо или косвенно повлиять на Ваше вознаграждение?

Да/Нет

6. Есть ли другие потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах, которые необходимо знать редакции?

Да/Нет

22. Информированное согласие

Запрещается публиковать

— любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

23. Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция

Читайте в следующем номере:

- Омиксные технологии и выбор лечебной тактики при воспалительных заболеваниях кишечника
- Внелабораторная диагностика целиакии
- Эндоскопическая диагностика глубины инвазии ранних форм колоректального рака