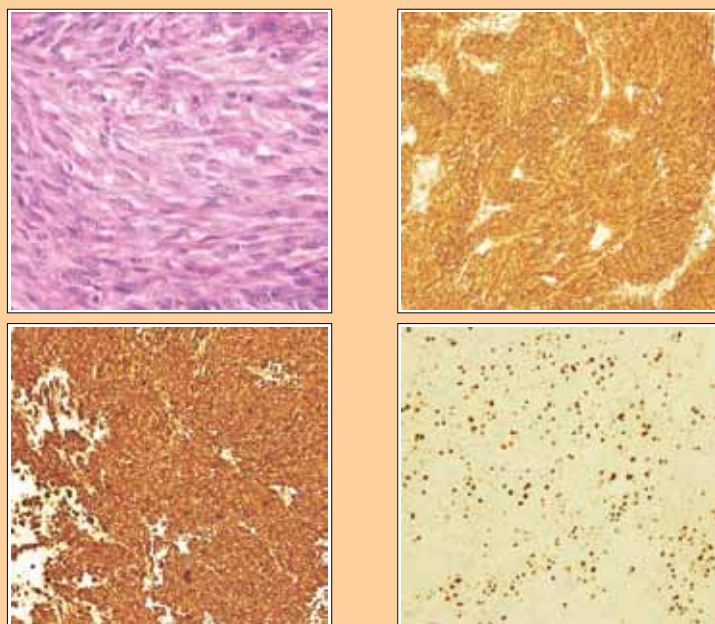


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

**Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology**



Гастроинтестинальная стромальная опухоль с локализацией в желудке.

Окраска гематоксилином и эозином, экспрессия CD117, CD34 и Ki-67.

Пояснения на С. 45–53

Gastrointestinal stromal tumor localized in the stomach. Hematoxylin and eosin stain, CD117, CD34 and Ki-67 expression. For comments see p. 45–53

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте
www.gastro-j.ru,

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга
Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины
Губергриц Н.Б. Лиман, Украина
Донецкий национальный медицинский
университет

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный медицинский
университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Перлемутер Г. Париж, Франция
Университет Париж-Юг

Пискунов Г.Г. Москва, Россия
Издательский дом «М-Вести»

Пузырев В.П. Томск, Россия
НИИ медицинской генетики, Томский
национальный исследовательский медицинский
центр РАН

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Тутельян В.А. Москва, Россия
Федеральный исследовательский центр
питания, биотехнологий и безопасности пищи

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Хлынова О.В. Пермь, Россия
Пермский государственный медицинский
университет им. Е.А. Вагнера

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Gubergrits N.B. Liman, Ukraine
Donetsk State Medical University

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirovsky

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malfertheiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke University

Mammayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovsky Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Perlemuter G. Paris, France
Paris-South University

Piskunov G.G. Moscow, Russia
Publishing House «M-Vesti»

Puzyrev V.P. Tomsk, Russia
Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenkova V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Tutelyan V.A. Moscow, Russia
Federal Research Centre of Nutrition

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Khlynova O.V. Perm, Russia
Perm state medical university of E.A. Wagner

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Обзоры

- А.В. Чайка, В.М. Хомяков, А.Б. Рябов*
Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений 4
- О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Ф.Н. Гречкин, М.А. Кожушко, И.Ю. Ефимова*
Наследственный колоректальный рак: генетика и скрининг 18
- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Р.А. Абдулхаков, О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, А.Ю. Барановский, Е.К. Баранская, И.Л. Кляритская, Н.В. Корочанская, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, Г.Н. Тарасова, А.С. Трухманов, И.Б. Хлынов, А.А. Шептулин*
Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.) 26
- В.Т. Ивашкин, О.П. Алексеева, А.Ю. Барановский, Е.К. Баранская, Е.В. Белобородова, А.К. Колесова, Н.В. Корочанская, К. Ланг, Т.Л. Лапина, И.В. Маев, М.В. Мокшина, Д.Л. Непомнящих, Е.В. Опучина, Р.Г. Сайфутдинов, Т.Н. Свиридова, В.И. Симаненков, А.В. Ткачев, А.С. Трухманов, Л.П. Фаизова, И.Б. Хлынов, О.В. Хлынова, А.А. Шептулин*
Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.) 33

Оригинальные исследования

- А.А. Тхакахов*
Эпидемиология и морфология злокачественных опухолей пищеварительного тракта в Кабардино-Балкарской Республике за 25-летний период 39
- Н.И. Богомолов, Т.В. Бурдинская, М.А. Гончарова, А.Г. Гончаров, Н.Н. Томских*
Особенности диагностики и лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта 45
- И.Л. Халиф, М.В. Шапина, А.О. Головенко, Е.А. Белоусова, Е.Ю. Чашкова, А.В. Лахин, О.В. Князев, А.Ю. Барановский, Н.Н. Николаева, А.В. Ткачев*
Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) 54

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.О. Шульпекова, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин*
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей 63

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- И.А. Куркина, М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Н. Зозуля, В.И. Лещенко*
Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени 81

Клинические наблюдения

- Ковалева А.Л., Ульянов А.И., Киселева О.Ю., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т.*
Пруклоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (Клинический разбор) 88
- М.А. Данилов, А.О. Атрощенко, С.В. Поздняков, Г.Г. Саакян*
Илеоцекальная инвагинация на фоне метастаза меланомы в подвздошной кишке: клинический случай и обзор литературы 101
- А.К. Смольянинова, А.В. Губкин, Е.Е. Звонков, Ю.А. Кучерявый*
Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая 106

Reviews

- A.V. Chaika, V.M. Khomyakov, A.B. Ryabov*
Functional effects of operations for malignant gastric neoplasms: prevention, diagnosis and treatment of post-gastrectomy disorders..... 4
- O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, F.N. Grechkin, M.A. Kozhushko, I.Yu. Yefimova*
Hereditary colorectal cancer: genetics and screening diagnostics.....18
- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, R.A. Abdulkhakov, O.P. Alekseyeva, S.A. Alekseyenko, A.Yu. Baranovsky, Ye.K. Baranskaya, I.L. Klyaritskaya, N. V. Korochanskaya, Yu.A. Kucheryavy, T.L. Lapina, M.F. Osipenko, V.I. Simanenko, G. N. Tarasova, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov, A.A. Sheptulin*
Helicobacter pylori infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases (Literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018).....26
- V.T. Ivashkin, O.P. Alekseyeva, A.Yu. Baranovsky, Ye.K. Baranskaya, Ye.V. Beloborodova, T.A. Baranskaya, I.L. Klyaritskaya, N. V. Korochanskaya, K. Lang, T.L. Lapina, I.V. Mayev, M. V. Mokshina, D. L. Nepomnyashchy, Ye.V. Onuchina, R.G. Sayfutdinov, T.H. Sviridova, V.I. Simanenko, A.V. Tkachev, A.S. Trukhmanov, L.P. Faizova, I.B. Khlynov, O.B. Khlynova, A.A. Sheptulin*
The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 for *Helicobacter pylori* eradication therapy (Review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018).....33

Original articles

- A.A. Tkhakakhov*
Epidemiology and morphology of malignant gastrointestinal tumors in Kabardino-Balkarian Republic for 25 years39
- N.I. Bogomolov, T.V. Burdinskaya, M.A. Goncharova, A.G. Goncharov, N.N. Tomskikh*
Features of diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors45
- I.L. Khalif, M.V. Shapina, A.O. Golovenko, Ye.A. Belousova, Ye.Yu. Chashkova, A.V. Lakhin, O.V. Knyazev, A.Yu. Baranovsky, N.N. Nikolayeva, A.V. Tkachev*
Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study)54

Clinical guidelines

- V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, Yu.O. Shulpekova, Ye.K. Baranskaya, A.V. Okhlobystin, A.S. Trukhmanov, T.L. Lapina, A.A. Sheptulin*
Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association.....63

National college of gastroenterologists, hepatologists

- I.A. Kurkina, M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.N. Zozulya, V.I. Leschenko*
Infusion therapy for chronic liver diseases81

Clinical cases

- A.L. Kovaleva, A.I. Ulyanin, O.Yu. Kiselyova, Ye.A. Poluektova, O.S. Shifrin, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin*
Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic (Clinical analysis).....88
- M.A. Danilov, A.O. Atroschenko, S.V. Pozdnyakov, G.G. Saakyan*
Ileocecal intussusception in a patient with ileal melanoma metastasis: clinical case and review of the literature 101
- A.K. Smolyaninova, A.V. Gubkin, Ye.Ye. Zvonkov, Yu.A. Kucheryavy*
Primary liver lymphoma: review of the literature and clinical case presentation 106

Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений

А.В. Чайка¹, В.М. Хомяков¹, А.Б. Рябов²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Functional effects of operations for malignant gastric neoplasms: prevention, diagnosis and treatment of post-gastrectomy disorders

A.V. Chaika¹, V.M. Khomyakov¹, A.B. Ryabov²

¹ Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Blokhin Cancer Research Center, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Осветить современные представления о патогенезе постгастрорезекционных нарушений и патологических состояний, способах их коррекции и возможностях улучшения послеоперационной реабилитации и качества жизни больных раком желудка после хирургического лечения.

Основные положения. Хирургическое лечение больных раком желудка заключается в полном или частичном удалении органа, его лимфатического и связочного аппарата, что сопровождается редукцией и нарушением процесса пищеварения и целым рядом расстройств и нарушений, в том числе связанных с иннервацией внутренних органов. Выделены

Aim of review. To highlight the modern concept on the pathogenesis of postgastrectomy disorders and related morbid conditions, approach to their treatment and potential for improvement of postsurgical rehabilitation and quality of life of postsurgical gastric cancer patients.

Summary. Surgical treatment of gastric cancer includes complete or partial resection of the organ, its lymphatic system and ligaments that is followed by impairment and reduction of digestive process and is associated to series of disorders, related to altered visceral innervation. Three basic groups of disorders are defined: disorders related to impaired organ anatomy; disorders caused by change in anatomical and physiological inter-

Чайка Анна Валентиновна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Контактная информация: annachayka@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Chaika Anna V. — MD, research associate of thoracoabdominal department, Gertsen Moscow oncological research institute. Contact information: annachayka@mail.ru; 125284, 2nd Botkinsky pr., 3, Moscow, Russia

Хомяков Владимир Михайлович — кандидат медицинских наук, руководитель торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Контактная информация: vladimirkhom@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Khomyakov Vladimir M. — MD, head of thoracoabdominal department, Gertsen Moscow oncological research institute. Contact information: vladimirkhom@mail.ru; 125284, 2nd Botkinsky pr., 3, Moscow, Russia.

Рябов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, директор НИИ детской онкологии и гематологии, заведующий торакоабдоминальным отделом НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Контактная информация: ryabovdoc@mail.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23

Ryabov Andrey B. — MD, PhD, director of scientific research institute of pediatric oncology and hematology, head of thoracoabdominal department, Blokhin Cancer Research Center. Contact information: ryabovdoc@mail.ru; 115478, Kashirskoye highway, 23, Moscow, Russia

Поступила: 12.12.2017 / Received: 12.12.2017

три основные группы нарушений: патологические состояния, вызванные наличием анатомического субстрата; патология, обусловленная новыми анатомо-физиологическими соотношениями и развивающаяся как компенсаторная реакция организма (преимущественно функционального характера); метаболические расстройства. При патологических состояниях в виде воспалительных и рубцовых стриктур и стенозов анастомозов, эрозивно-язвенных изменений, нарушений пассажа, вызванных перегибом петли кишки или спаечным процессом, консервативное лечение, как правило, малоэффективно, в связи с чем выполняют различные эндоскопические и хирургические операции: бужирование, стентирование либо хирургическую реконструкцию. Послеоперационные функциональные расстройства поддаются консервативной коррекции: изменения образа жизни, состава и режима питания в сочетании с антисекреторной, спазмолитической и улучшающей моторную функцию желудочно-кишечного тракта терапией. При тяжелых функциональных расстройствах, не поддающихся консервативному лечению, необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения. Метаболические расстройства корректируют в соответствии с имеющимся нарушением: водно-электролитный баланс нормализуют с помощью инфузионной терапии и соблюдения питьевого режима, при гипопроteinемии необходимо создать условия для полноценного усвоения белковой пищи, при микроцитарной анемии назначают препараты железа, при B_{12} -дефицитной — цианкобаламин. При алиментарной недостаточности, которая, как правило, является следствием перечисленных выше патологических состояний, проводят лечение пострезекционных нарушений, назначают диету и сбалансированные энтеральные смеси, рекомендуют увеличить физическую активность.

Заключение. Конечными целями коррекции пострезекционных нарушений и патологических состояний являются повышение качества жизни, социальная и трудовая реабилитация больных, перенесших обширные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рак желудка, постгастрорезекционные расстройства, качество жизни, функциональная реабилитация.

relations and developing as a compensatory response (mostly of functional origin); metabolic disorders.

Development of inflammatory and of fibrotic anastomotic strictures and stenoses, erosions and/or ulcers, as well as obstruction caused by intestinal loop in relation or peritoneal adhesions make conservative treatment ineffective that require endoscopic or open surgical approaches: bougieurage, stenting or surgical reconstruction. Postoperative functional disorders are prone to conservative treatment: lifestyle modification, change in diet composition along with pattern of food intake combined to antisecretory, spasmolytic and prokinetic drugs. Severe functional disorders which do not respond to conservative treatment should be considered as possible indications for surgical treatment. Adequate metabolic correction is required: water and electrolyte disorders should be corrected by intravenous infusion therapy and maintaining of sufficient oral fluid intake; hypoproteinemia requires intake of protein-rich food and satisfactory conditions for its digestion and absorption; iron supplementation should be prescribed for microcytic anemia, as well as cyanocobalamin for B_{12} -deficiency. Nutritional failure that is frequently combined to above-listed postgastrectomy disorders. Patient requires dietic modification and balanced enteral feeding, combined to increased physical activity.

Conclusion. Ultimate goals in treatment of postgastrectomy disorders and their complications in patients after extensive gastrointestinal surgery include improvement in quality of life, social and professional rehabilitation.

Key words: gastric cancer, postgastrectomy disorders, quality of life, functional rehabilitation.

Для цитирования: Чайка А.В., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):4-17
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-4-17

For citation: Chaika A.V., Khomyakov V.M., Ryabov A.B. Functional effects of operations for malignant stomach neoplasms: prevention, diagnosis and treatment of post-gastrectomy disorders. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):4-17
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-4-17

Введение

В настоящее время лечение больных *раком желудка* (РЖ) — одна из наиболее актуальных проблем онкологии. В России РЖ в 2015 г. занимал 4-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 5-е — среди женщин.

В последние 10 лет отмечалась тенденция к уменьшению числа первично выявленных больных РЖ: в 2005 г. — 43377, в 2015 г. — 37851 [1]. Примерно у 60% больных РЖ выявляют на стадии локализованного или местно-распространенного процесса и осуществляют радикальное хирургическое или комбинированное лечение [1], что позволяет

добиться стойкого излечения значительной доли пациентов [2–4]. В связи с этим важное значение имеют сохранение *качества жизни* (КЖ), достижение полноценной социальной и трудовой реабилитации.

Актуальность проблемы обусловлена еще и тем, что с позиций современной онкологии для оценки эффективности проводимого лечения используют не только традиционные показатели, такие как безрецидивная и общая выживаемость, но и функциональные результаты

лечения, являющиеся основанием для оценки КЖ [5–7]. Регулярный мониторинг КЖ с коррекцией имеющихся нарушений, максимальная компенсация утраченных функций — основные задачи реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями, которая является системой государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, психологических мероприятий, проводимых с целью адаптации жизнедеятельности организма к новым условиям, возникшим вследствие развития и лечения злокачественной опухоли. Изучение КЖ проводят в рамках Международного клинического протокола Европейской организации исследования и лечения рака [9], оценка КЖ основана на интегрально-цифровом анализе субъективного восприятия физического, психологического и социального функционирования человека. Для этого разработаны различные анкеты и шкалы, из которых наиболее значимые — опросник QLQ-STO22 (для больных РЖ), шкала ECOG для оценки КЖ и рейтинговая шкала Коренага [6–8].

Радикальные операции при РЖ сопровождаются выполнением обширных вмешательств на лимфатических путях, в том числе с резекцией соседних органов, сосудистых и нервных структур [2–4], что способствует развитию пострезекционных патологических состояний, выраженность которых варьирует от незначительных до тяжелых инвалидизирующих нарушений, с трудом поддающихся коррекции [8–11]. Согласно данным литературы, частота возникновения подобных расстройств у больных, которым были произведены радикальные операции по поводу РЖ, достигает 50% и выше [2, 7, 9, 11].

Анатомической предпосылкой для развития постгастрорезекционных нарушений является частичное или полное удаление желудка как источника резервуарной и кислотопродуцирующей функций, секреции внутреннего (антианемического) фактора Касла, а также «триггера» нейроэндокринных пищеварительных реакций и процессов. Кроме того, при удалении пищеводно-желудочного или пилорического сфинктера создаются условия для возникновения рефлюкса. При *дистальной субтотальной резекции*

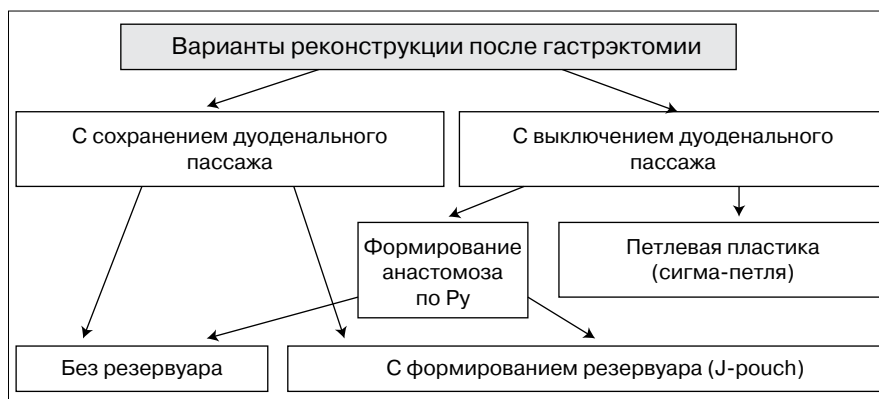


Рис. Методы реконструкции после гастрэктомии

Fig. Reconstruction methods after gastrectomy

желудка (ДСРЖ, distal subtotal gastrectomy) по Бильрот II и *гастрэктомии* (ГЭ, total gastrectomy) выключается пассаж через *двенадцатиперстную кишку* (ДПК) — отдел, где происходит начальный этап кишечного пищеварения, которая является инициатором и регулировщиком секреции панкреатических ферментов и желчи. В процессе выполнения операций пересекают оба ствола блуждающего нерва, включающие двигательные, чувствительные и парасимпатические нервные волокна, при этом происходит денервация желчного пузыря, приводящая к развитию его моторной дисфункции, выключению из процесса пищеварения, застою желчи и формированию конкрементов.

При выполнении расширенной лимфаденэктомии в соответствии с современными принципами онкохирургии нарушается лимфоотток в верхнем этаже брюшной полости, травмируются или полностью иссекаются элементы чревного нервного сплетения, включающего чувствительные, парасимпатические и постганглионарные симпатические волокна.

В настоящее время разрабатывают и изучают наиболее физиологичные методы восстановления непрерывности кишечной трубки, поскольку именно от этого этапа операции зависят КЖ пациентов, эффективность их функциональной и социальной реабилитации.

ГЭ — вариант наибольшей редукции пищеварительной функции верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) — выполняют 48–60% больным с опухолями, поражающими проксимальные отделы и тело желудка, а также при всех видах диффузного РЖ [12–17]. Основными задачами реконструктивного этапа являются максимально надежное восстановление непрерывности кишечной трубки и минимизация кишечно-пищеводного рефлюкса. Варианты реконструкции включают (см. рисунок):

- формирование эзофагоэнтероанастомоза на отключённой петле по Ру;
- петлевую пластику с формированием кишечного резервуара;
- включение в пищеварительный тракт сегментов тонкой кишки (интерпозиция) на сосудистой

ножке с восстановлением естественного пассажа пищи по ДПК, в том числе с созданием тонкокишечного резервуара.

Вместе с тем на 10-м конгрессе, посвященном изучению рака желудка (Верона, 2013 г.), были представлены результаты нескольких сравнительных исследований, которые не подтверждают достоверное улучшение функциональных результатов в отдаленном периоде после операции при формировании кишечной вставки с целью включения в пассаж ДПК. В то же время при интерпозиции кишечного сегмента удлиняется и усложняется операция, повышается риск возникновения послеоперационных осложнений. По данным S. Adachi и соавт. [18], L. Zong и соавт. [19], формирование резервуара способствует более быстрой послеоперационной реабилитации больных и увеличению массы тела в ближайшие месяцы, однако в отдаленном периоде эти преимущества нивелируются [20, 21].

При локализованной опухоли проксимальных или дистальных отделов желудка, преимущественно при кишечном типе рака, возможно выполнение субтотальных резекций органа при условии обеспечения «отрицательных» краев резекции. ДСРЖ производят 25–80% больным РЖ, преимущественно в азиатской популяции, при раке дистальной трети желудка, кишечном типе рака, экзофитной или смешанной форме роста опухоли [22].

Существует два основных варианта восстановления непрерывности пищеварительного тракта после ДСРЖ: по Бильрот I и Бильрот II. При использовании стандартной модификации (любой вариант резекции по Бильрот II) формируют анастомоз между культей желудка и петлей тощей кишки, при этом исключают пассаж по ДПК. В европейской хирургической школе предпочтение отдают реконструкции с выключенной по Ру петлей тощей кишки, длина которой должна быть не менее 40 см, чтобы избежать рефлюкса желчи и кишечного содержимого в культи желудка и пищевод. Формирование гастродуоденального анастомоза (вариант Бильрот I) применяют преимущественно в азиатской популяции, при этом разрабатывают методы пилоросохраняющих операций по Бильрот I, однако показания к их выполнению ограничены: небольшой размер опухоли (как правило, «ранний» рак), кишечный гистологический тип, анатомические предпосылки — относительно длинный абдоминальный сегмент пищевода, большой желудок, подвижность ДПК [23–25]. В связи с широким развитием техники выполнения малоинвазивных вмешательств формирование гастродуоденальных и гастро-гастральных анастомозов осуществляют с применением сшивающих аппаратов.

Проксимальную субтотальную резекцию желудка (ПСРЖ) выполняют 7–15% больным РЖ [26]. Показанием являются небольшие аденокарциномы кардиального и субкардиального отделов и дна желудка (III тип по Siewert) экзофитной или сме-

шанной формы роста. Операция включает удаление всей малой кривизны и верхней трети желудка с пересечением пищевода и формированием анастомоза между пищеводом и культей желудка, что сопровождается потерей пищеводно-желудочного сфинктера, однако сохраняется пассаж по ДПК. Нередкое осложнение ваготомии — стойкий спазм привратника с нарушением эвакуации из культы желудка, для устранения которого требуется проведение профилактической пилоропластики [12, 22].

С учетом данных литературы можно выделить три основные группы постгастрорезекционных расстройств [12, 22, 27].

- Патологические состояния, обусловленные наличием анатомического субстрата (воспалительные и рубцовые стриктуры и стенозы анастомозов, эрозивно-язвенные процессы, нарушения пассажа, вызванные перегибом петли кишки или спаечным процессом, нарушения пассажа, связанные с потерей анатомического резервуара и денервацией структур ЖКТ).

- Патология, обусловленная новыми анатомо-физиологическими соотношениями и развивающаяся как компенсаторная реакция организма (физиологическая или патологическая) в ответ на оперативное вмешательство, в результате выполнения которого из процесса пищеварения выключаются желудок и ДПК. Подобные нарушения, как правило, поддаются коррекции с помощью медикаментозных средств, изменения образа жизни и пищевого поведения.

- Метаболические расстройства, возникающие из-за редукции функции ЖКТ и ее недостаточной компенсации, а также как следствие пострезекционных патологических состояний и функциональных нарушений (анемия различного генеза, гипопротемия, нарушение водно-электролитного баланса, алиментарная недостаточность).

Наиболее частые жалобы больных после радикальной операции по поводу злокачественных новообразований желудка: снижение аппетита, непереносимость отдельных продуктов питания, дискомфорт и боли в животе (до 45%), изжога, диарея (до 60%), запор, уменьшение массы тела (~100%), тошнота и рвота, метеоризм (до 75%), отрыжка [5, 12, 27, 28 и др.]. При обследовании больных в отдаленном периоде после исключения прогрессирования онкологического заболевания, что является первоочередной задачей, осуществляют диагностику и коррекцию имеющихся пострезекционных нарушений. Динамическое наблюдение и обследование проводят каждые 3 мес в течение 1 года после операции, далее — 1 раз в 6 мес или при появлении жалоб. Обследование включает: сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования.

С целью уточнения характера функциональных нарушений применяют дополнительные методы: радиоизотопное исследование скорости опорож-

нения желудка (гастросцинтиграфия) [29], мониторинг pH и концентрации билирубина в верхних отделах оперированного ЖКТ [30, 31], изучение моторной функции с помощью электромиографии [32, 33], трансиллюминационного гемомотородинического мониторинга, основанного на регистрации изменений пульсовых и неппульсовых уровней оптической плотности полых органов, обусловленных кровотоком и перистальтической активностью [34, 35], исследование кала для уточнения полноты усвоения пищи, оценки выраженности дисбактериоза.

Анастомозит, рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит

После выполнения оперативных вмешательств по поводу рака желудка у 96% пациентов возникает рефлюкс [28, 36], который может быть обусловлен несколькими факторами: отсутствием клапанного аппарата, нарушением пассажа по нижележащим отделам ЖКТ как функционального, так и анатомического характера, формированием синдромов приводящей и отводящей петли [37], гастростазом, а также различными вариантами механической кишечной непроходимости (перекрут петель кишки или брыжеек, спаечный процесс) [38]. Возникновению рефлюкса способствуют нарушения моторики вследствие выбора хирургически некорректного способа реконструкции: по Бильрот I (чаще) и Бильрот II при короткой приводящей петле; петлевая реконструкция после ГЭ, высокое расположение межкишечного анастомоза при реконструкции по Ру [38, 39]. Рефлюкс приводит к воспалительным явлениям и отеку слизистых оболочек, эрозивно-язвенным процессам с исходом в стриктуру либо к метаплазии, дисплазии и развитию аденокарциномы [39, 40]. К воспалительным изменениям вследствие рефлюкса относятся анастомозит, рефлюкс-эзофагит (alkaline reflux esophagitis), рефлюкс-гастрит (alkaline-gastritis).

Термин «анастомозит» применяют в отечественной литературе, в зарубежных источниках его не выделяют как самостоятельную нозологическую единицу и относят к рефлюкс-эзофагиту или рефлюкс-гастриту. Основная жалоба пациента при анастомозите — дисфагия, патогенетическими факторами которой являются отек и инфильтрация тканей, приводящие к сужению просвета пищевода. В раннем послеоперационном периоде анастомозит может развиваться вследствие выраженной воспалительной реакции на операционную травму и шовный материал. В отдаленном периоде воспаление в зоне пищевода анастомоза чаще всего сохраняется из-за рефлюкса [39, 41]. Имеет значение выбор шовного материала для формирования анастомоза. Так, применение нерассасывающихся крученых нитей приводит к выраженной воспалительной и пролиферативной реакции в зоне анастомоза, способствуя возникновению местных патологических процессов: анастомозита, гранулем, изъязвлений и в исходе —

рубцовых стриктур [41, 42]. Применение рассасывающегося шовного материала с покрытием сводит к минимуму травматизацию ткани, способствует тщательному сопоставлению слоев и значительному уменьшению выраженности реактивных явлений в области анастомоза.

Рефлюкс-эзофагит — часто (у 31–96% больных) возникающее осложнение оперативных вмешательств [28, 36, 41]. Причиной его развития является агрессивное воздействие кислого содержимого желудка (после ПСРЖ) и/или ферментов тонкой кишки, вызывающих воспаление в слизистой оболочке пищевода, выраженность которого увеличивается при наличии примеси желчи: желчные кислоты оказывают канцерогенное воздействие на слизистые оболочки проксимальных отделов ЖКТ [40, 41]. Антирефлюксный анастомоз способствует уменьшению частоты и выраженности проявлений воспаления, однако с течением времени его клапанная функция ослабевает либо формируется рубцовая стриктура анастомоза [31, 43–45].

Рефлюкс-гастрит возникает при забросе содержимого тонкой кишки с примесью желчи и панкреатических ферментов в резецированный желудок [38, 46], что создает предпосылки для развития предраковых изменений и рака. После ДСРЖ по Бильрот I рефлюкс-гастрит развивается практически у 100% больных [47], сохранение привратника позволяет в некоторой степени предотвратить этот процесс [48]. Часто рефлюкс-гастрит возникает и после ДСРЖ по Бильрот II, особенно при выполнении петлевой пластики. Больным РЖ в ранних стадиях, особенно молодым, ожидаемая продолжительность жизни которых исчисляется годами и десятками лет, рекомендуется производить реконструкцию по Ру [47].

Диагностика. При эндоскопическом исследовании обнаруживают характерные для рефлюксных осложнений явления: воспаление с отеком и гиперемией слизистой оболочки пищевода и желудка, наличие большого количества содержимого в просвете пищевода и/или резецированного желудка с примесью желчи, иногда удается непосредственно визуализировать момент заброса содержимого из нижележащих отделов пищеварительного тракта. Рентгеноскопия с контрастированием в динамике позволяет зафиксировать момент рефлюкса, а при исследовании пассажа — выявить факторы, предрасполагающие к его возникновению (недостаточность клапанного механизма, заброс контрастного вещества в приводящую петлю, длинная атоничная приводящая петля, частичная кишечная непроходимость).

Лечение. В качестве лечения пациентам рекомендуется диета с ограничением потребления продуктов, способствующих возникновению рефлюкса. Необходимо также избегать переизбытка, приема пищи в положении лежа, физических нагрузок, повышающих внутрибрюшное давление [27]. После резекции желудка показан длительный прием ингибиторов протонной помпы, антацидов, препаратов, оказывающих

обволакивающее действие, с целью формирования пленки, защищающей слизистые оболочки от агрессивных химических воздействий. В ряде случаев эффективен прием прокинетиков [27, 49]. Местно применяют комбинацию кортикостероидов, спазмолитиков, адреналина и новокаина, оказывающих выраженное противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее действие [27]. Хирургическое лечение применяют в наиболее тяжелых случаях и при резистентности к терапии, а также в случае развития осложнений (язвы, стенозы, рак оперированного желудка, рак пищевода) [9, 36].

Наличие длительного рефлюкса и воспалительных процессов может стать причиной образования эрозий и язв, приводящих к желудочно-кишечному кровотечению, перфорации и рубцовому стенозу, которые клинически проявляются дисфагией, одиофагией (болезненное прохождение пищи по пищеводу), ощущением жжения за грудиной и в эпигастриальной области.

Рефлюкс желчного содержимого, особенно в ночное время суток во время сна, может стать причиной развития хронического фарингита и ларингита, а также бронхолегочных заболеваний (хронический бронхит, бронхиальная астма) вследствие аспирации рефлюктата [50].

Рубцовый стеноз зоны анастомоза. Исчезновение явлений рефлюкса и одновременное возникновение дисфагии могут свидетельствовать о развитии стриктуры, а иногда злокачественной опухоли в зоне анастомоза или пищеводе [12, 22, 27]. Частота развития рубцовых стриктур, по данным разных авторов, варьирует от 6,5 до 60% [41, 51, 52]. Чаще стриктуры развиваются в первые 6–9 мес после операции и являются следствием избыточности процессов репарации, возникающих в зоне анастомоза и приводящих к сужению его просвета. При этом появляются дисфагия (после ГЭ и ПСРЖ), признаки нарушения эвакуации (после ДСРЖ) и боль при приеме пищи.

Диагностика основана на результатах рентгенографического и эндоскопического исследований [51, 54]. Наличие стеноза в зоне анастомоза является показанием к биопсии для исключения рецидива опухоли. Для лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов чаще всего применяют эндоскопические методы [41, 53–55], в частности бужирование и баллонную дилатацию. Бужирование «вслепую» имеет ряд существенных недостатков, главный из которых — отсутствие визуального контроля, что приводит к развитию осложнений с частотой до 40% [41, 56]. Рестеноз возникает в среднем у 30–40% пациентов [41, 56]. Баллонную дилатацию осуществляют посредством *эндоскопической гастродуоденоскопии* (ЭГДС) с возможностью визуального контроля, однако она может быть применена только при стриктурах протяженностью до 5 см [57, 58], а для введения баллона в сложенном состоянии диаметр просвета

в зоне стеноза должен быть не менее 4–5 мм [56]. Иногда при рубцовых стенозах выполняют эндоскопическое иссечение рубцовой ткани (например, петлевую эксцизию, диатермическую, аргонплазменную коагуляцию и т.д.) с целью восстановления просвета. Метод также имеет ограничения по протяженности и степени сужения в зоне стриктуры, что связано с риском перфорации [56–58]. Для предупреждения рестеноза применяют стентирование [54]. Оперативное вмешательство производят в тех случаях, когда другие методы неэффективны. Выполняют резекцию анастомоза с пластикой желудочным стеблем или сегментом кишки, а также шунтирующие операции. Необходимость в хирургическом лечении рубцовых стриктур возникает менее чем у 2% больных [55, 59–61].

Рак оперированного желудка. Частота развития рака, по данным разных источников, варьирует от 0,8 до 8,9% [54, 62–64]. Рак оперированного желудка развивается через 15–20 лет после операции. Основным методом раннего выявления заболевания — регулярное эндоскопическое обследование оперированных больных. В качестве мер профилактики предлагаются эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* после субтотальной резекции в случае получения положительных результатов тестов, а также профилактика и лечение дуоденогастрального и еюногастрального рефлюкса.

Демпинг-синдром. Причиной возникновения функционального расстройства является анатомический дефект в виде потери резервуарной функции желудка и регуляторной функции сфинктера привратника. Демпинг-синдром наблюдается у 10–30% больных после ДСРЖ и у 40–80% — после ГЭ [66–71]. У 70% больных он развивается в течение первых 6 мес после операции. Более раннее появление демпинг-синдрома коррелирует с его большей выраженностью [72].

Выделяют «ранний» и «поздний» демпинг-синдром, иногда диагностируют смешанные формы. Патогенез «раннего» демпинг-синдрома включает быстрое опорожнение оперированного желудка и стремительный пассаж сбрасываемого в тощую кишку содержимого, массивное поступление жидкости в просвет тонкой кишки с развитием гиповолемии, периферической сосудистой резистентности и уменьшением сердечного выброса [66, 71]. Диагностика демпинг-синдрома основана преимущественно на клинических симптомах: общего характера (слабость, утомляемость), вазомоторных (учащенное сердцебиение, головокружение, головная боль, обморочное состояние), желудочно-кишечных (тошнота, рвота, диарея). При длительно существующем, резистентном к терапии демпинг-синдроме у больных отмечают уменьшение массы тела, слабость, упорный понос, субфебрилитет, изменения психики по типу гипостенической неврастении, неврозов, астении [9, 66, 69]. В зависимости от частоты, продолжительности и выраженности клинических проявлений

выделяют три степени тяжести демпинг-синдрома: легкую (50% наблюдений), средней тяжести (около 38% наблюдений) и тяжелую [69, 72, 73]. При тяжелой степени развивается истощение, утрачивается трудоспособность.

С целью диагностики и профилактики демпинг-синдрома используют различные методы и приемы. Для выявления предрасположенности к развитию демпинг-синдрома на дооперационном этапе применяют метод Фишера—Стаффорда: интраюнальное введение через дуоденальный зонд 150 мл 50% раствора глюкозы с последующей регистрацией в течение 1 ч жалоб больного, динамики изменений пульса, артериального давления, электрокардиограммы и содержания глюкозы в крови [73]. В послеоперационном периоде провокационные демпинг-пробы — измерение артериального давления и пульса до и после приема пищи либо концентрированного раствора глюкозы — позволяют зарегистрировать нарушение гемодинамики после приема углеводов. При рентгенографии регистрируют стремительное освобождение оперированного желудка от контрастной взвеси с последующим ускоренным пассажем ее по тонкой кишке [69]. Определяют также уровни глюкозы крови, инсулина, альбуминов, электролитов.

Дифференциальную диагностику демпинг-синдрома проводят с инсулиномой, нейроэндокринными опухолями, болезнью Крона, частичной кишечной непроходимостью, хроническим энтеритом, секреторной недостаточностью поджелудочной железы [69, 70].

Демпинг-синдром легкой степени можно купировать диетой: специальные антидемпинговые диеты основаны на раздельном употреблении жидкой и твердой пищи, уменьшении количества «быстрых» углеводов в пище, частом приеме пищи небольшими порциями [8, 68, 72]. Применяют препараты, замедляющие перистальтику желудка и тонкой кишки (блокаторы М-холинорецепторов, ганглиоблокаторы) [27, 49], антисеротониновые препараты, бета-адреноблокаторы. При тяжелой форме демпинг-синдрома терапию дополняют препаратами — аналогами соматостатина (октреотид) [66, 70]. В случае развития демпинг-синдрома на фоне панкреатита требуется назначение заместительной ферментной терапии (препараты панкреатина).

При неэффективности консервативной терапии тяжело протекающий демпинг-синдром является показанием к хирургическому лечению [68]. Наиболее распространенная операция — реконструктивная гастроэюнодуоденопластика (интерпозиция тонкокишечного сегмента между культи желудка и ДПК). Основная цель операции — замедление опорожнения оперированного желудка и/или пассажа по отводящей петле кишки, иногда с формированием искусственного резервуара (после ГЭ). При тяжелом демпинг-синдроме все описанные выше методы лечения могут оказаться неэффективными. В этом

случае синдром прогрессирует и больные теряют трудоспособность.

Гипогликемический синдром («поздний» демпинг-синдром) наблюдается у 5–10% больных, он обусловлен резкими колебаниями уровня глюкозы крови с последующим развитием гипогликемии. При употреблении сахаров возникает гипергликемия, в результате которой развивается гиперинсулинизм (избыточный выброс инсулина в кровь), приводящий к снижению уровня глюкозы крови. Гипогликемический синдром возникает через 2–3 ч после еды и длится 5–10 мин [74].

Выделяют также синдром «быстрого кишечного транзита», который в большей степени относится к функциональным нарушениям и не сопровождается вегетативными расстройствами. Он проявляется диареей и мальабсорбцией.

Синдром приводящей петли (синдром желчной рвоты, дуоденобилиарный синдром) — редко наблюдающееся в настоящее время осложнение, развивающееся после ДСРЖ по Бильрот II, которое, по данным разных авторов, было выявлено у 3–29% больных [63, 64, 67, 75, 76]. В основе синдрома — нарушение эвакуации содержимого из приводящей петли как функциональной, так и органической природы. Механические факторы — перегиб и/или сужение петли у верхнего края гастроеюнального анастомоза вследствие дефектов хирургической техники или образования рубцовых спаек, заворот избыточно длинной приводящей петли, еюногастральная инвагинация через анастомоз, дуоденоэюнальное нарушение проходимости в области дуоденоэюнального изгиба, наблюдавшийся до операции, ущемление петли в слишком узком либо неправильно фиксированном отверстии брыжейки ободочной кишки [9]. К функциональным причинам относят парасимпатическую денервацию после стволовой ваготомии, вызывающую гипокинезию приводящей петли (постваготомический синдром) [77]. Синдром может быть как острым, так и хроническим, способствует развитию щелочного рефлюкс-гастрита, анастомозита, эрозий и язв пищевода и анастомоза [38, 77].

Клинически в зависимости от частоты и выраженности проявлений выделяют три степени тяжести синдрома [78]: I степень (легкая) — частота приступов 2 раза в месяц или реже, трудоспособность обычно сохранена; II степень (средней тяжести) — рвота желчью 2–3 раза в неделю, уменьшение массы тела, снижение трудоспособности; III степень (тяжелая) — рвота желчью ежедневно (потеря желчи с рвотой достигает 500 мл), выражены диспепсические явления (тошнота, рвота, изжога, срыгивания и др.). У 15% пациентов отмечается потеря вкусовых ощущений вследствие атрофии вкусовых сосочков. Дефицит желчных кислот приводит к нарушению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, истощению. Трудоспособность утрачивается.

С целью диагностики синдрома выполняют ЭГДС, которая позволяет выявить возможные при-

чины осложнения: язву анастомоза, рубцовую деформацию приводящей петли, опухолевое поражение анастомоза. При рентгеноскопии с контрастированием отмечаются длительная задержка контрастного вещества в приводящей петле тощей кишки, нарушение ее перистальтики, расширение петли, массивный рефлюкс из приводящей петли, гипермоторная дискинезия отводящей петли, признаки органической патологии — рубцовой деформации, пептической язвы и опухоли в области анастомоза [37, 38, 75, 79].

При функциональном характере синдрома проводят консервативное лечение: при гипермоторной дискинезии рекомендуется механически и химически щадящая диета, при гипомоторной — употребление непротертой пищи. Назначают лекарственные препараты, нормализующие моторно-эвакуаторную функцию желчевыделительной системы и ЖКТ (подбор спазмолитиков или прокинетики в зависимости от характера нарушений), применяют также заместительные ферментные препараты, обеспечивающие усвоение пищевых продуктов. Хирургическое лечение проводят при наличии органической патологии, послужившей причиной развития синдрома [37, 38].

Функциональные нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта

Эти нарушения развиваются как компенсаторная реакция организма (физиологическая или патологическая) на оперативное вмешательство, в результате выполнения которого из акта пищеварения исключаются желудок и ДПК. Стволовая ваготомия при операциях по поводу РЖ провоцирует развитие различных состояний, объединяемых понятием «постваготомический синдром».

Постваготомический синдром может проявляться следующими нарушениями: постваготомической дисфагией, гастростазом, демпинг-синдромом (см. выше), постваготомической диареей.

Постваготомическая дисфагия развивается в раннем послеоперационном периоде и является следствием денервации дистального отдела пищевода и рефлюкса содержимого желудка в пищевод, наблюдается у 3–10% больных, перенесших ваготомию [80, 81]. В течение 7–14 сут после операции явления дисфагии, как правило, купируются на фоне консервативной спазмолитической терапии, при сохраняющемся спазме проводят баллонную дилатацию зоны спазма.

Гастростаз является следствием денервации желудка (стволовая ваготомия, повреждение ветвей чревного сплетения), постхирургической атонии, кроме того, может быть осложнением анастомозита или стриктуры гастроэнтероанастомоза [82, 83].

Постваготомическая диарея (до 30% пациентов с диареей после резекции желудка) сопровождается дискомфортом после приема пищи и уменьшением массы тела вследствие алиментарной недостаточности. Она обусловлена быстрым пассажем неконъю-

гированных солей желчных кислот, стимулирующих секрецию слизи в толстой кишке. Диарея купируется самостоятельно, для ускорения этого процесса рекомендуется прием холестирамина, связывающего соли желчных кислот. При неэффективности консервативных мероприятий принимают решение о выполнении операции — интерпозиции антиперистальтической петли тонкой кишки протяженностью около 100 см ниже связки Трейтца [81].

У 25–35% больных после реконструкций по Ру наблюдается так называемый **Ру-стаз-синдром** — нарушение моторно-эвакуаторной функции по типу гипомоторной дискинезии или атонии отводящей петли [68, 84–87]. Анатомо-физиологическими предпосылками к развитию синдрома являются различные варианты иннервации проксимального отдела тощей кишки: магистральный (у 78,4% больных) и рассыпной (у 21,6%). При магистральном типе во время мобилизации тощей кишки возможна вегетативная изоляция Ру-петли от основных водителей ритма, расположенных в желудке и ДПК. Для профилактики Ру-стаз-синдрома необходимо визуализировать и сохранять аркады первой еюнальной артерии вместе с идущими вдоль них нервными стволами, что довольно трудно сделать, поскольку в отличие от других еюнальных артерий у первой еюнальной артерии в большинстве случаев (75%) имеется только аркада первого порядка. Фиксация У-образного анастомоза позволяет избежать развития стойких эвакуаторных нарушений и снизить частоту развития Ру-стаз-синдрома до 1,4% [84–87].

Панкреатическая недостаточность. Патология развивается из-за отсутствия пассажа по ДПК с последующим нарушением естественной стимуляции секреторной функции [80] и может усугубляться наличием хронического панкреатита. Резекция поджелудочной железы также способствует возникновению недостаточности ее экзокринной функции.

Метаболические расстройства, возникающие вследствие редукции функции желудочно-кишечного тракта и ее недостаточной компенсации

Алиментарная недостаточность. Большинство постгастрорезекционных патологических состояний и нарушений, как органических, так и функциональных, в конечном итоге приводит к недостаточности пищеварительной функции ЖКТ и нарушению всасывания основных нутриентов, витаминов и минералов практически у 100% больных [8, 88]. В зависимости от типа нарушения в большей степени ухудшается усвоение белков или жиров, углеводов либо минеральных веществ и витаминов. Состояния, сопровождающиеся диареей, вызывают нарушения водно-электролитного баланса. Выраженность алиментарной недостаточности зависит также от исходного нутритивного статуса пациента до начала лечения [89]. Наиболее характерные проявления нутритивной недостаточности — уменьшение массы

тела, анемия, гипопроteinемия и нарушения водно-электролитного баланса. Развитие выраженной алиментарной недостаточности может свидетельствовать о прогрессировании опухолевого процесса.

Уменьшение массы тела является механизмом физиологической компенсации у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РЖ, связанного с редукцией и изменением анатомических и функциональных взаимоотношений в органах ЖКТ [8]. Прогрессивное уменьшение массы тела свидетельствует о развитии нутритивной недостаточности в результате сниженного потребления либо недостаточного усвоения (мальабсорбция) и потери питательных веществ. Крайним выражением недостаточности питания является кахексия [8, 90]. Рефрактерная к различным способам коррекции кахексия может свидетельствовать о прогрессировании опухолевого процесса.

Следует учитывать, что у онкологических больных еще до начала лечения наблюдаются белковая недостаточность и истощение пула висцеральных белков, прежде всего альбумина, что обуславливает повышенный риск развития хирургических и воспалительных осложнений вследствие снижения иммунологической реактивности [8, 91, 92]. Послеоперационный период характеризуется значительным увеличением потребности в энергии и пластическом материале, а недостаточность субстратов ведет к освобождению собственных резервов за счет разрушения тканей организма, поэтому эти больные нуждаются в специализированной комплексной нутритивной поддержке на дооперационном этапе, в раннем послеоперационном периоде и на этапе динамического наблюдения. Так, по наблюдениям А.Л. Хомичук [93], у больных уже в первые 3–6 мес после радикальных операций на желудке по поводу рака развивался синдром нарушенного пищеварения и всасывания, приводивший к белково-энергетической недостаточности, а применение персонализированной диетотерапии с включением энтерального питания позволило в течение 1–2 лет стабилизировать показатели массы тела, уровня общего белка, сывороточного железа и гемоглобина, в результате чего улучшалось КЖ больных. Кроме того, дополнительные физические нагрузки способствуют усвоению белка и сохранению мышечной массы, улучшению кровообращения и микроциркуляции, аппетита и эмоционального фона, социализации и общественной реабилитации пациентов.

Анемия. Наиболее часто (у 5–62% больных) наблюдается железодефицитная, или микроцитарная, анемия [94, 95]. Анемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂, развивается у 10–43% больных после парциальных резекций желудка и почти у 100% больных после ГЭ [96]. Анемия часто является следствием алиментарной недостаточности, а также хронического или острого желудочно-кишечного кровотечения. Микроцитарная анемия, развивающаяся при железодефицитных состояниях, проявляется

снижением уровня гемоглобина, гематокрита, цветового показателя, уменьшением объема эритроцитов и содержания гемоглобина в них.

Препараты железа назначают при доказанном дефиците железа. Лечение следует проводить под контролем уровня гемоглобина и биохимических показателей крови (уровень сывороточного железа и ферритина, общая железосвязывающая способность сыворотки). Независимо от причины развития железодефицитной анемии основной метод ее лечения — устранение дефицита железа. Пероральные препараты железа удобнее парентеральных, однако они могут оказаться неэффективными при синдроме мальабсорбции и часто вызывают нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ. Кроме того, при лечении тяжелой анемии курсовая доза может составлять 1000–1500 мг, в связи с чем требуется прием таблетированных препаратов в течение многих месяцев.

При использовании препаратов железа для внутривенного введения за одну инфузию можно ввести всю дозу железа, необходимую для достижения соответствующего целевого уровня гемоглобина, которую рассчитывают индивидуально по формуле Ганзони и по таблице с учетом массы тела пациента и исходного уровня гемоглобина [97, 98]. При необходимости скорейшего восстановления уровня гемоглобина (перед операцией, химиотерапией) препараты железа комбинируют с эритропоэтином.

При развитии В₁₂-дефицитной анемии в общем анализе крови отмечаются характерные изменения: значительно уменьшено количество эритроцитов, иногда до $0,7–0,8 \cdot 10^{12}/л$, они большого размера — до 10–12 мкм, встречаются мегалобласты. Во многих эритроцитах обнаруживают остатки ядерного вещества (тельца Жолли) и нуклеолеммы (кольца Кебота). Эритроциты избыточно насыщены гемоглобином: цветовой показатель обычно более 1,1–1,3, однако общий уровень гемоглобина в крови существенно снижен в связи со значительным уменьшением количества эритроцитов. Количество ретикулоцитов обычно уменьшено, реже нормальное. Как правило, наблюдаются лейкопения (за счет нейтрофилов), сочетающаяся с наличием полисегментированных гигантских нейтрофилов, а также тромбоцитопения. Концентрация витамина В₁₂ снижена. Содержание сывороточного железа и прочие показатели, связанные с обменом железа, могут быть в пределах нормы [99].

При выявлении низкого уровня гемоглобина в периферической крови следует определить вид анемии, поскольку введение препаратов железа на фоне В₁₂-дефицитной анемии может вызвать гемосидероз внутренних органов и тканей. При железодефицитной анемии необходимо исключить источник хронической кровопотери. Пациентам с железодефицитной анемией может быть рекомендовано потребление пищи с высоким содержанием

животного белка и железа (печень, красное мясо и т.д.). При B_{12} -дефицитной анемии после медикаментозной коррекции уровня витамина B_{12} следует увеличить долю мясомолочных продуктов в рационе. Существуют таблетированные формы витамина B_{12} в комплексе с фолиевой кислотой.

Выполнение ГЭ является абсолютным показанием к пожизненному назначению препаратов цианокобаламина [98–100], который применяют либо курсами, либо ежемесячно по одной инъекции. Во всех остальных случаях коррекцию следует производить при наличии дефицита, выявленного по результатам биохимического анализа крови.

Заключение

У большинства больных, перенесших радикальные операции по поводу злокачественных новообразований желудка, имеются различные анатомические и функциональные нарушения, обусловленные

необратимыми послеоперационными изменениями в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Выраженность функциональных нарушений и качество жизни зависят от множества факторов, среди которых ключевое значение имеют выбор сопроводительной терапии и коррекция образа жизни, а при необходимости — правильный выбор хирургической коррекции нарушений.

Для того чтобы добиться максимальной эффективности лечения, профилактики и коррекцию пострезекционных синдромов необходимо начинать на этапе планирования оперативного вмешательства и обязательно информировать пациента о будущих ограничениях в питании и образе жизни.

Конечные цели коррекции пострезекционных нарушений и патологических состояний — повышение качества жизни, социальная и трудовая реабилитация больных, которым были выполнены обширные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017. 250 с. <http://www.oncology.ru/service/statistics/> [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). ed.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Gertsen Moscow oncological research institute; 2017. 250 p. <http://www.oncology.ru/service/statistics/>].
2. Sasako M. Optimal surgery for gastric cancer. The Asian View. 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Spain, Barselona; 2008. P. 153-61.
3. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка после комбинированных и расширенных операций. Рос онкол журн 2000; 1:10-2 [Chissov V.I., Vashakmadze L.A., Butenko A.V. Long-term results of treatment of stomach cancer after combined and expanded century. Ros oncol zhurn 2000; 1:10-2].
4. Ена И.И., Шаназаров Н.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака желудка. Фундамент исслед 2011; 10(часть 1):204-11. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28708> [Yena I.I., Shanazarov N.A. Modern approaches to stomach cancer surgery. Fundament issled 2011; 10(part 1):204-11. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28708>].
5. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass; 1993. http://czresearch.com/info/SF36_healthsurvey_ch6.pdf.
6. Morita S., Kaptein A., Oba K., Sakamoto J. The domain structure of EORTC QLQ-STO22 supported by Japanese validation data. Psycho-Oncology 2008; 17:474-9. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-9-305>.
7. Korenaga D., Orita H., Okuyama T., Moriguchi S., Maehara Y., Sugimachi K. Quality of life after gastrectomy in patients with carcinoma of the stomach. Br J Surg 1992; 79:248-50. DOI 10.1002/bjs.1800790321
8. Салтанов А.И., Лейдерман И.Н., Снеговой А.В. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных. М.: МИА; 2012. 408 с. [Saltanov A.I., Leyderman I.N., Snegovoy A.V. Nutritional in maintenance therapy of oncologic patients. M.: MIA; 2012. 408 p.].
9. Аскерханов Г.Р., Загиров У.З., Гаджиев А.С. Болезни оперированного желудка. М.: Медпрактика; 1999. 152 с. [Askerkhanov G.R., Zagirov U.Z., Gadzhiev A.S. Postgastrectomy disorders. M.: Medpraktika; 1999. 152 p.].
10. Lawrence W. Nutritional consequences of Surgical resection of the gastrointestinal tract for cancer. Cancer Res 1977; 37:2379-86.
11. Metzger J., Harder F., von Flue M. Gastric Substitutes. Berlin - Heidelberg - New-York: Springer-Verlag; 2003.149c.
12. Wirtzfeld D., Hebbard P. Total gastrectomy and gastrointestinal reconstruction. Literature review current through: Dec 2015. This topic last updated: Nov 19; 2015. <http://www.uptodate.com/contents/total-gastrectomy-and-gastrointestinal-reconstruction>.
13. Lynch H.T., Kaurah P., Wirtzfeld D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. Cancer 2008;112:2655. DOI: 10.1002/cncr.23501.
14. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajima K. Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery// M. Nishi, H. Ichikawa, T. Nakajima, K. Maruyama, E. Tahara Gastric cancer. Springer-Verlag; 1993:293-306. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02602230>.
15. Maruyama K. Surgical treatment and end results of gastric cancer. Text / K. Maruyama, S. Matsumoto, A. Ohtsu, T. Sato. Prev Treatm Gastrointest Malign Cologne 2001; 6(2):67-72.

16. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. М.: ИздАТ; 2004. 560 с. [Chernousov A.F., Polikarpov S. A., Chernousov F.A. Stomach cancer surgery. M.: IzdAT; 2004. 560 p.].
17. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: Учебник. Глава 19. Рак желудка; 2010.920 с. http://vmede.org/sait/?page=21&id=Onkologiya_davudov_2010&menu=Onkologiya_davudov_2010 [Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. Oncology: Textbook. Chapter 19. Stomach cancer; 2010. 920 p. http://vmede.org/sait/?page=21&id=Onkologiya_davudov_2010&menu=Onkologiya_davudov_2010].
18. Adachi S., Inagawa S., Enomoto T., Shinozaki E., Oda T., Kawamoto T. Subjective and functional results after total gastrectomy: prospective study for longterm comparison of reconstruction procedures. *Gastr Cancer* 2003; 6:24-9.
19. Zong L., Chen P., Chen Yi., Shi G. Pouch Roux-en-Y vs No Pouch Roux-en-Y following total gastrectomy: a meta-analysis based on 12 studies. *J Biomed Res* 2011 Mar; 25(2):90-9. DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60011-0.
20. Nakane Y., Okumura S., Akehira K., Okamura S., Boku T., Okusa T. et al. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1995; 222:27-35.
21. Gertler R., Rosenberg R., Feith M., Schuster T., Friess H. Pouch vs. No Pouch Following Total Gastrectomy: Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2838-51.
22. Wirtzfeld D. Partial gastrectomy and gastrointestinal reconstruction. Literature review current through: Dec 2015. This topic last updated: Nov 2015. <http://www.uptodate.com/contents/partial-gastrectomy-and-gastrointestinal-reconstruction>.
23. Shimoyama S., Mafune K., Kaminishi M. Indications for a pylorus-preserving gastrectomy for gastric cancer with proper muscle invasion. *Arch Surg* 2003; 138(11):1235-9. DOI: 10.1001/archsurg.138.11.1235.
24. Shibata C., Saijo F., Kakyo M., Kinouchi M., Tanaka N., Sasaki I., Aikou T. Current status of pylorus-preserving gastrectomy for the treatment of gastric cancer: a questionnaire survey and review of literatures. *World J Surg* 2012; 36(4):858-63. DOI: 10.1007/s00268-012-1491-6.
25. Oh S.-Y., Lee H.-J., Yang H.-K. Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2016; 16(2):63-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2016.16.2.63>.
26. Pohl H., Sirovich B., Welch H.G. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(6). DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0012.
27. Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Иванов А.В., Чайка А.В. Пострезекционные патологические состояния и функциональные результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка: Пособие для врачей. М.: «МНИОИ им П.А. Герцена»; 2014. 36 с. ISBN 978-5-85502-191-2 [Vashakmadze L.A., Khomyakov V.M., Ivanov A.V., Chaika A.V. Postgastrectomy disorders and functional results of radical stomach cancer surgery: manual for practitioners. M.: «Gertsen Moscow oncological research institute»; 2014. 36 p. ISBN 978-5-85502-191-2].
28. Morrow D., Passaro E.R. Alkaline reflux esophagitis after total gastrectomy. *Am J Surg* 1976; 132(2):287-91. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(76\)90062-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(76)90062-3).
29. Капустин Б.Б., Орлов С.А., Большаков С.Э. Гастросцинтиграфия в диагностике постгастрорезекционных синдромов: Материалы 3-го Российского научного форума «Радиология-2002». М.; 2002. С. 86-7 [Kapustin B.B., Orlov S.A., Bolshakov S.E. Stomach scintigraphy in postgastrectomy syndrome diagnosis: data of the 3rd Russian scientific forum «Radiology-2002». M.; 2002. p. 86-7].
30. Мурашко Д.С., Дурлештер В.М., Рябчун В.В. и др. Аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с болезнями искусственного пищевода. Кубанск научн мед вестн 2010; 8(122):137-40 [Murashko D.S., Durlshster V.M., Ryabchun V.V. et al. Outlooks of diagnostics and surgical treatment of patients with prosthetic esophagus. *Kubansk nauchn med vestn* 2010; 8(122):137-40].
31. Wang J.-D., Zhu S.-Y., Lu Y.-J. Anti-reflux anastomosis following esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: impact of duodenogastroesophageal reflux and expression of cyclooxygenase-2 in the remnant esophagus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20:476-85.
32. Desipio J. et al. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:188-95.
33. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и патологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998; 2:33-9 [Chernyakevich S.A. Motor function of the upper gut: normal and pathological features. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproktol* 1998; 2:33-9].
34. Капустин Б.Б., Халимов Э.В., Сысоев К.В. Эндоскопическая пульсомоторография в диагностике осложнений операций на желудке: Материалы Всероссийского научного форума «Хирургия-2005». М.; 2005. С. 211-2 [Kapustin B.B., Khalimov E.V., Sysoyev K.V. Endoscopic pulse-motorography in diagnosis of complications in operated stomach: abstracts of the All-Russian scientific forum «Surgery-2005». M.; 2005. P. 211-2].
35. Corazziari E. Real-time ultrasonography for measurements of gastrointestinal motility. Part 1/ E. Corazziari, N. Pallotta. *Motility* 1995; 29:13-4.
36. Рыбачков В.В., Васин А.Б., Малашенко В.Н., Дубровина Д.Е. Хирургическая тактика при еюноэзофагеальном рефлюксе после гастрэктомии. Современные проблемы науки и образования 2015; 1-1:1336. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17744> [Rybachkov V.V., Vasin A.B., Malashenko V.N., Dubrovina D.E. Surgical management of jejunoesophageal reflux after gastrectomy. Modern issues of science and education 2015; 1-1:1336. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17744>].
37. Ballas K.D., Rafailidis S.E., Konstantinidis H.D. et al. Acute afferent loop syndrome: a true emergency. A case report. *Acta Chir Belg* 2009; 109:101.
38. Bolton J.S., Conway W.C. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin N Am* 2011; 91:1105.
39. Rice Th.W., Goldblum J.R., Rybicki L.A., Rajeswaran J., Murthy S.C., Mason D.P., Blackstone E.H. Fate of the esophagogastric anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 April; 141(4):875-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.12.022>.
40. Bax D., Siersema P.D., Moons L.M., Dekken H., Tilanus H.W., Kusters J.G. et al. CDX2 expression in columnar metaplasia of the remnant esophagus in patients who underwent esophagectomy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:375-9.
41. Pierie J.P., de Graaf P.W., Poen H., van der Tweel I., Obertop H. Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical oesophagogastronomy. *Br J Surg* 1993; 80:471-4.
42. Чумаков Р.Ю. Применение биологически активных шовных материалов в неотложной хирургии органов брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.

- M.; 2011. 142 с. <http://www.dissercat.com/content/primenenie-biologicheskii-aktivnykh-shovnykh-materialov-v-neotlozhnoi-khirurgii-organov-bryus#ixzz4fzuNQEE> (in Russian) [Chumakov R.Yu. Application of biological actives sutures in urgent abdominal surgery: Author's abstract. MD degree thesis. M.; 2011. 142 p. <http://www.dissercat.com/content/primenenie-biologicheskii-aktivnykh-shovnykh-materialov-v-neotlozhnoi-khirurgii-organov-bryus#ixzz4fzuNQEE>].
43. Габричидзе П.Н. Антирефлюксный пищеводно-тонкокишечный анастомоз в хирургии рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 121 с. [Gabrichidze P.N. Anti-reflux esophageal and smallintestinal anastomosis in stomach cancer surgery: Author's abstract. MD degree thesis. M.; 2004. 121 p.].
 44. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Повторные антирефлюксные операции. Вестн хирург гастроэнтерол 2011; 3:4-15 [Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Vetshev F.P. Repeated anti-reflux operations. Bulletin khir gastroent 2011; 3:4-15].
 45. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению. Рус мед журн Онкология 2006; 14(14):1006-15 [Davydov M.I., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Polotsk B.E. Esophageal cancer: diagnostic and treatment approaches. Rus med zhurn oncology 2006; 14(14):1006-15].
 46. Osugi H., Fukuhara K., Takada N. et al. Reconstructive procedure after distal gastrectomy to prevent remnant gastritis. Hepatogastroenterology 2004; 51:1215.
 47. Namikawa, T., Kitagawa, H., Okabayashi T. et al. Roux-en-Y Reconstruction is Superior to Billroth I Reconstruction in Reducing Reflux Esophagitis After Distal Gastrectomy: Special Relationship with the Angle of His. World J Surg 2010; 34:1022-7. DOI:10.1007/s00268-010-0452-1.
 48. Hiki N., Kaminishi M. Pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer surgery — open and laparoscopic approaches. Langenbecks Arch Surg 2005; 390(5):442-7. DOI: 10.1007/s00423-005-0573-4.
 49. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Фармакоэкономическая эффективность итотрида гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2012; 1:22-7; www.m-vesti.ru; УДК 616.33-089.87-06:616.33-008.6-085 [Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Moskaleva A.B., Danilevskaya N.N. Pharmacoeconomical efficacy of itopride hydrochloride and domperidone at postgastrectomy disorders. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2012; 1:22-7; www.m-vesti.ru; UDC 616.33-089.87-06:616.33-008.6-085].
 50. Скворцов М.Б., Загузина Е.М., Кожевников М.А. Рефлюкс-эзофагит, бронхиальная астма, рак пищевода. Особенности собственных наблюдений и обзор литературы. <http://cyberleninka.ru/article/n/reflyuks-ezofagit-bronhialnaya-astma-rak-pischevoda-osobennosti-sobstvennyh-nablyudeniy-i-obzor-literatury#ixzz4Kt4SFH23> [Skvortsov M.B., Zaguzina E.M., Kozhevnikov M.A. Reflux esophagitis, bronchial asthma, esophageal cancer: original clinical case features and review of literature. <http://cyberleninka.ru/article/n/reflyuks-ezofagit-bronhialnaya-astma-rak-pischevoda-osobennosti-sobstvennyh-nablyudeniy-i-obzor-literatury#ixzz4Kt4SFH23>].
 51. Мурашко Д.С., Дурлештер В.М., Рябчин В.В. и др. Аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с болезнями искусственного пищевода. Кубанск научн мед вестн 2010; 8(122):137-40 [Murashko D.S., Durlshter V.M., Ryabchun V.V. et al. Aspects of diagnosis and surgical treatment of patients with diseases of the prosthetic esophagus. Kubansk nauchn med vestn 2010; 8(122):137-40].
 52. Демин Д.И., Возлюбленный С.И., Уразов Н.Е. и др. Проксимальная резекция в хирургии желудка: Сб. тез Всерос. научно-практ конф. «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки». Вестн хир гастроэнтерол 2006; 1:87 [Dyomin D.I., Vozlyublenny S.I., Urazov N.Ye. et al. A proximal resection in stomach surgery: Abstracts of All-Russia. scientific practical conference «Stomach and duodenal peptic ulcer». Vestn khir gastroenterol 2006; 1:87].
 53. Годжелло Э.А., Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В., Евдокимова Е.В., Ходаловская Ю.А. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов. Хирургия 2013; 2:97-104. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/2/030023-12072013217/materials> [Godzhello E.A., Gallinger Yu.I., Khrustaleva M.V., Yevdokimova Ye.V., Khodakovskaya Yu.A. Modern concept of endoscopic treatment of fibrotic strictures of the esophagus and esophageal anastomoses. Khirurgiya 2013; 2:97-104. <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/2/030023-12072013217/materials>].
 54. Дробязгин Е.А. Диагностика, профилактика и лечение болезней искусственного пищевода: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2011. 43 с. <http://www.dissercat.com/content/diagnostika-profilaktika-i-lechenie-boleznei-iskusstvennogo-pishchevoda> (in Russian) [Drobyazgin E.A. Diagnosis, prophylaxis and treatment of diseases of prosthetic esophagus: Author's abstract, PhD degree thesis. Novosibirsk; 2011. 43 p. <http://www.dissercat.com/content/diagnostika-profilaktika-i-lechenie-boleznei-iskusstvennogo-pishchevoda> (in Russian)].
 55. Домрачев С.А. Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудком при доброкачественных стриктурах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995. 40 с. <http://medical-diss.com/medicina/rekonstruktivnye-operatsii-na-iskusstvennom-pischevode-1#ixzz4KypbT6UL> [Domrachev S.A. Extirpation of the esophagus with one-stage stomach reconstruction in benign strictures: author's abstract, PhD degree thesis. M.; 1995. 40 p. <http://medical-diss.com/medicina/rekonstruktivnye-operatsii-na-iskusstvennom-pischevode-1#ixzz4KypbT6UL>].
 56. Lee H.J., Park W., Lee H., Lee K.H., Park J. Ch., Kwan Sh.S., Lee S.K., Lee Yo. Ch., Noh S.H. Endoscopy-Guided Balloon Dilation of Benign Anastomotic Strictures after Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. Gut Liv 2014; 8(4):394-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2014.8.4.394>.
 57. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Зенгер В.Г., Воронов М.Е. Пластика пищевода толстой кишкой. М.: ИздАТ; 1999. 176 с. [Chernousov A.F., Andrianov V.A., Zenger V.G., Voronov M.E. Esophageal reconstruction by colonic graft. M.: IzdAT; 1999. 176 p.].
 58. Черноусов А.Ф., Корчак А.М., Тер-Аветикян З.А. Повторная эзофагопластика в восстановительной хирургии пищевода. Хирургия 1987; 1:36-41 [Chernousov A.F., Korchak A.M., Ter-Avetikyan Z.A. Repeated esophageal reconstruction in plastic surgery of the esophagus. Khirurgiya 1987; 1:36-41].
 59. Fiirst H., Httitl T.P., Lohe F., Schildberg F.W. German experience with colon interposition grafting as an esophageal substitute. Dis Esoph 2001; 14:131-4.
 60. Низамходжаев З.М., Лигай Р.Е., Гуламов О.М., Цой А.О., Омонов Р.Р., Мирзакулов А.Г. Результаты хирургического лечения рубцовых стриктур пищеводных анастомозов. Вopr реконструкт пластич хир 2011; 1(36):67-73; УДК 616.329-003.92-007.271-089.96:001.89

- [Nizamkhodzhaev Z.M., Ligay R.Ye., Gulamov O.M., Tsoi A.O., Omonov R.R., Mirzakulov A.G. Results of surgical treatment of fibrotic strictures of esophageal anastomoses. *Vopr rekonstrukt plastich khir* 2011; 1(36): 67-73; UDC 616.329-003.92-007.271-089.96:001.89].
61. Popovici Z. Repeat esophagoplasty for benign strictures: Long-term results. *Dis Esophag* 2004; 17(Suppl. 1):58.
 62. Viste A., Bjørnstad E., Opheim P. et al. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1986; 2:502.
 63. Lundegårdh G., Adami H.O., Helmick C. et al. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med* 1988; 319:195.
 64. Greene F.L. Gastroscopic screening of the post-gastrectomy stomach. Relationship of dysplasia to remnant cancer. *Am Surg* 1989; 55:12.
 65. Staël von Holstein C., Eriksson S., Huldt B., Hammar E. Endoscopic screening during 17 years for gastric stump carcinoma. A prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1020.
 66. Vecht J., Gielkens H.A., Frölich M. et al. Vasoactive substances in early dumping syndrome: effects of dumping provocation with and without octreotide. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:680.
 67. Scholmerich J. Postgastrectomy syndromes — diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:917-33.
 68. Miedema B.W., Kelly K.A. The Roux operation for postgastrectomy syndromes. *Am J Surg* 1991; 161:256.
 69. Berg P., McCallum R. Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Dig Dis Sci* 2016; 61:11.
 70. Tack J., Arts J., Caenepeel P., Bisschops R. et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:432.
 71. Рябков И.А., Томнюк Н.Д. О выборе метода резекции желудка. Фундаментальные исследования 2007; 12:539-40. <https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=4428> [Ryabkov I.A., Tomnyuk N.D. Selection of the stomach resection method. *Fundamental'nye issledovaniya* 2007; 12: 539-40. <https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=4428>].
 72. Волков В.Е., Волков С.В. Демпинг-синдром у больных после гастрэктомии. Вестн Чувашск ун-та 2003; 2. <http://cyberleninka.ru/article/n/demping-sindrom-u-bolnyh-posle-gastrektomii#ixzz4LMRojQaR> [Volkov V.Ye., Volkov S.V. Postgastrectomy dumping syndrome. *Vestn Chuvashsk un-ta* 2003; 2. <http://cyberleninka.ru/article/n/demping-sindrom-u-bolnyh-posle-gastrektomii#ixzz4LMRojQaR>].
 73. Шубин А.В. Возможности диагностики и демпинг-синдром после операций по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СПбМАПО; 2009. <http://medical-diss.com/medicina/vozmozhnosti-dagnostiki-demping-sindroma-posle-operatsiy-po-povodu-yazvennoy-bolezni-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kish-1> [Shubin A.V. Diagnostic options and dumping syndrome after stomach and duodenal surgery: Author's abstract. MD degree thesis. SPb.: St Peterburg academy of postgraduate medical education; 2009. <http://medical-diss.com/medicina/vozmozhnosti-dagnostiki-demping-sindroma-posle-operatsiy-po-povodu-yazvennoy-bolezni-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kish-1>].
 74. Singh E., Vella A. Hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Diabet Spectr* 2012 Nov; 25(4):217-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diaspect.25.4.217>.
 75. Nayudu S.K., Remy P., Chelimilla H.R., Tariq H., Talavera F., Heuman D.M., Anand B.S., Vasudeva R. Afferent loop syndrome. *Medscape Logo NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION* Updated: 2016 Jul 19. <http://emedicine.medscape.com/article/188275-overview>.
 76. Locke G.R., Alexander G.L., Sarr M.G. Obstructive jaundice: an unusual presentation of afferent loop obstruction. *Am J Gastroenterol* 1994 Jun; 89(6):942-4.
 77. Ashley S.W. Postgastrectomy complications. Literature review current through: Dec 2015. This topic last updated: 2015 Nov 23.
 78. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Рук-во для врачей. М.; 1996. 253 с. [Chernousov A.F., Bogopolsky P.M., Kurbanov F.S. Surgical treatment of stomach and duodenal peptic ulcer: manual for practitioners. M.; 1996. 253 p.].
 79. Friess H., Bohm J., Muller M. et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic Insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1990; 91:341-7.
 80. Халимов Э.В. Функциональный мониторинг и хирургическая тактика при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2007. 45 с. <http://medical-diss.com/medicina/funktsionalnyy-monitoring-i-hirurgicheskaya-taktika-pri-yazvennoy-bolezni-dvenadtsatiperstnoy-kishki> [Khalimov E.V. Functional monitoring and surgical approach for duodenal peptic ulcer: author's abstract, PhD degree thesis. 2007. 45 p. <http://medical-diss.com/medicina/funktsionalnyy-monitoring-i-hirurgicheskaya-taktika-pri-yazvennoy-bolezni-dvenadtsatiperstnoy-kishki>].
 81. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Postgastrectomy syndromes. *Probl General Surg* 1997; 14:132.
 82. Jung H.J. et al. The influence of reconstruction methods on food retention phenomenon in the remnant stomach after a subtotal gastrectomy. *J Surg Oncol* 2008; 98:11.
 83. Speicher J.E. et al. Results of completion gastrectomies in 44 patients with postsurgical gastric atony. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(5):874-80.
 84. Крылов Н.Н., Войновский Е.А., Майорова Ю.Б. Нарушения эвакуации после резекции желудка по Ру: Тез докл. 8-го Всероссийского съезда хирургов. Краснодар; 1995. С. 141-2 [Krylov N.N., Voynovsky E.A., Mayorova Yu.B. Disorders of stomach of the creation after Roux-en-Y resection: abstracts of the 8th All-Russian congress of surgeons. Krasnodar; 1995. P. 141-2].
 85. Петров В.П., Бадуров Б.Ш., Хабурзания А.К. Резекция желудка по Ру. М.; 1998. 212 с. [Petrov V.P., Badurov B.Sh., Khaburzaniya A.K. Roux-en-Y stomach resection. M.; 1998. 212 p.].
 86. Bonavina L., Incarbone R. Duodeno-gastro-esophageal reflux after gastric surgery: surgical therapy and outcome in 42 consecutive patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(14):92-6.
 87. ДUTOVA Т.П. Профилактика Ру-стаз-синдрома при выполнении резекции желудка по способу Ру у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2005. 21 с. <http://www.dissercat.com/content/profilaktika-ru-staz-sindroma-pri-vypolnenii-rezeksii-zheludka-po-sposobu-ru-u-bolnykh-yazv> [Dutova T.P. Roux-en-Y stasis syndrome prevention at Roux-en-Y stomach resection for duodenal peptic ulcer: Author's abstract. MD degree thesis. 2005. 21 p. <http://www.dissercat.com/content/profilaktika-ru-staz-sindroma-pri-vypolnenii-rezeksii-zheludka-po-sposobu-ru-u-bolnykh-yazv>].
 88. Braga M., Zuliani W., Foppa L. et al. Food Intake and

- nutritional status after total gastrectomy: results of a nutritional follow-up. *Br J Surg* 1988;75:477-80.
89. *Liedman B., Svedlund J., Sullivan M. et al.* Symptom control may improve food Intake, body composition, and aspect of quality of life after gastrectomy in cancer patients. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2673-80.
 90. *Ockenga J., Valentini L.* Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Alim Pharmacol Ther* 2005; 22:583-94.
 91. *Colavelli C., Pastore M., Morenghi E., Coladonato M.* Nutritional and digestive effects of gastrectomy for gastric cancer. *Nutr Ther Metab* 2010; 28:129-36.
 92. *Wojtaszek C.A., Kochis L.M., Cunningham R.S.* Nutrition impact symptoms in the oncology patient. *Oncol Issues* 2002; 17:15-7.
 93. *Хомичук А.Л.* Динамика клинико-метаболических показателей у больных после гастрэктомии в процессе персонализированной диетотерапии с включением энтерального питания. *Русск мед журн* 2013; 5:19-23. <https://cyberleninka.ru/.../dinamika-kliniko-metabolicheskikh-pokazateley-u-bolnyh-posl...> [*Khomichuk A.L.* dynamics of clinical and metabolic features in postgastrectomy patients at personalized dietic therapy with addition of an enteric feeding. *Russk med zhurn* 2013; 5:19-23. <https://cyberleninka.ru/.../dinamika-kliniko-metabolicheskikh-pokazateley-u-bolnyh-posl...>].
 94. *Meyer J.* Chronic Morbidity after Ulcer Surgery. In: *Sleisenger & Fordtran, ed. Gastrointestinal Diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1994: P. 731-44.*
 95. *Fischer A.B.* Twenty-five years after Bilroth II gastrectomy for duodenal ulcer. *World J Surg* 1984; 8:293-302.
 96. *Adachi S., Kawamoto T., Otsuka M. et al.* Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ Deficiency. *Ann Surg* 2000; 232:199-201.
 97. *Huch R., Schafer R.* Iron deficiency and iron deficiency anaemia. New-York: Thieme Medical Publishers. 2006. C. 1-70.
 98. *Crichton R., Danielson B., Geisser P.* Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th ed. London-Boston: International Medical Publishers; 2008.
 99. *Hu Ya., Kim H-I., Hyung Wo.J., Song Ki J., Lee Jo.H., Kim Yo.M., Noh S.H.* Vitamin B₁₂ deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg* 2013 Dec; 258(6):970-5. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000214.

Наследственный колоректальный рак: генетика и скрининг

О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Ф.Н. Гречкин, М.А. Кожушко, И.Ю. Ефимова

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Hereditary colorectal cancer: genetics and screening diagnostics

O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, Yu.A. Gevorgyan, N.V. Soldatkina, F.N. Grechkin, M.A. Kozhushko, I.Yu. Yefimova

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные об основных формах наследственного рака толстой кишки (РТК) и рассмотреть вопросы его диагностики, генетического тестирования и ведения пациентов.

Основные положения. РТК является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических нозологий в России. В 30% случаев заболевание обусловлено наследственной предрасположенностью, однако лишь 5% всех форм РТК развиваются на фоне хорошо известных наследственных синдромов, таких как синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак), семейный аденоматозный полипоз, MUTYH-ассоциированный полипоз, ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Пейтца-Егерса и зубчатый полипоз. В обзоре рассмотрены клинические и генетические характеристики двух основных наследственных колоректальных синдромов — синдрома Линча и семейного аденоматозного полипоза.

Заключение. Клинические и молекулярно-генетические исследования наследственных форм РТК позволяют разработать индивидуальный комплексный подход к верификации диагноза, оценке

Aim of review. To present the data on main forms of hereditary colorectal cancer (CRC) and to discuss issues of its diagnostics, genetic testing and patient management.

Summary. CRC is one of the most widespread oncologic diseases and takes the leading positions for morbidity and mortality in the pattern of neoplastic diseases in Russia. In 30% of cases disease development is associated to genetic predisposition, however only 5% of all CRC cases are linked to established hereditary syndromes, such as Lynch syndrome (hereditary non-polypoid colorectal cancer), family adenomatous polyposis, MUTYH-associated polyposis, juvenile polyposis, hereditary mixed polyposis syndrome, Peutz-Jeghers syndrome and serrated polyposis syndrome. The current review presents clinical and genetic features of two basic colorectal hereditary syndromes — Lynch syndrome and family adenomatous polyposis.

Conclusion. Both clinical and molecular genetic investigations of hereditary CRC forms make possible individual comprehensive approach for diagnosis verification, evaluation of cancer risk, early diagnostics, treatment and prevention for decrease of morbidity and mortality.

Key words: colorectal cancer, hereditary non-polypoid colorectal cancer, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis.

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «РНИОИ». Контактная информация: rnoi@list.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Kit Oleg I. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, the CEO of Rostov Scientific Research Institute of Oncology. Contact information: rnoi@list.ru

Ефимова Ирина Юрьевна — врач-генетик, научный сотрудник лаборатории «Молекулярная онкология» ФГБУ «РНИОИ». Контактная информация: 9889966451@gmail.com; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Yefimova Irina Yu. — genetic doctor, research associate, Molecular Oncology laboratory, Rostov Scientific Research Institute of Oncology. Contact information: 9889966451@gmail.com

Поступила: 04.10.2017 / Received: 04.10.2017

риска развития рака, ранней диагностике, лечению и профилактике с целью снижения заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: колоректальный рак, наследственный неполипозный рак толстой кишки, синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз.

Для цитирования: Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Гречкин Ф.Н., Кожушко М.А., Ефимова И.Ю. Наследственный колоректальный рак: генетика и скрининг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):18-25
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-18-25

For citation: Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Grechkin F.N., Kozhushko M.A., Yefimova I.Yu. Hereditary colorectal cancer: genetics and screening diagnostics. Ru J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):18-25
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-18-25

Введение

В России показатель распространенности злокачественных новообразований в 2016 г. составил 2403,5 на 100000 населения, что выше уровня 2006 г. (1730,9) на 38,8% [1]. Рак толстой кишки (РТК) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний [1]. Для РТК характерны высокие темпы роста заболеваемости и смертности, сохраняющиеся в течение последних десятилетий, особенно в развитых странах. Ежегодное число заболевших РТК во всем мире приближается к 1,5 млн (в 2012 г. зарегистрированы 1 млн 360 тыс.) [2].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в России рак этой локализации занимает 4-е место. В 2016 г. в РФ из поставленных на учет 530509 больных с впервые установленным диагнозом ЗНО у 60275 (11,3%) был колоректальный рак (КРР) [1]. С 2005 по 2015 г. в России абсолютный прирост заболеваемости РТК составил 26,09%. В структуре смертности населения РФ от ЗНО удельный вес рака ободочной кишки составляет 7,9%, прямой кишки — 5,7% [1].

В большинстве случаев РТК имеет спорадический характер [3]. У 30% пациентов прослеживается семейная история заболевания, но лишь у 5% из них КРР развивается на фоне хорошо известных наследственных синдромов, таких как синдром Линча (СЛ, наследственный неполипозный КРР), семейный аденоматозный полипоз (САП), MUTYH-ассоциированный полипоз (МАП), ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Пейтца–Еггерса и зубчатый полипоз [3–5]. Зубчатый полипоз характеризуется множественными зубчатыми полипами в толстой кишке с высоким риском развития КРР, однако генетическая основа этого синдрома не выявлена [6]. Большинство семейных случаев КРР (20–30%) не входят в состав какого-либо синдрома и, возможно, имеют мультигенную этиологию [3, 6].

В этом обзоре будут рассмотрены клинические и генетические аспекты двух основных наследственных колоректальных синдромов — СЛ и САП.

Синдром Линча

СЛ, или наследственный неполипозный КРР, — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, развивающееся вследствие мутации в одном из генов репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) либо в гене *EPCAM* [4]. Основное клиническое проявление СЛ — КРР, средний возраст развития которого при СЛ составляет 44–61 год, что на 20 лет раньше, чем в общей популяции. Опухоли чаще (у 60–80% больных) возникают проксимально к селезеночному изгибу [7]. При СЛ отмечается высокая частота развития метастатического рака [8–10]. В возрасте около 50 лет возможно появление 1–2 колоректальных аденом [11]. Развитие рака на месте полипов при СЛ происходит намного быстрее (35 мес), чем при спорадическом КРР (10–15 лет) [11]. Гистологически опухоли часто низкодифференцированные, но, несмотря на это, у пациентов с СЛ более благоприятный прогноз выживаемости по сравнению с больными спорадическим раком при одинаковых стадиях развития опухолевого процесса [11].

СЛ характеризуется повышенным риском развития множества внекишечных злокачественных опухолей (табл. 1).

У 54% женщин рак эндометрия развивается при мутациях в генах *MLH1* и *MSH2*, у 71% — в гене *MSH6* и у 15% — в гене *PMS2*. Более позднее возникновение КРР и рака эндометрия наблюдается у пациентов с мутацией в гене *MSH6* [7]. Другие новообразования с пожизненным риском 4–25%: переходно-клеточный рак мочевого тракта, аденокарциномы яичников, желудка, гепатобилиарного тракта и тонкой кишки, рак мозга (глиобластома), рак сальных желез [7, 13]. Некоторые исследователи обсуждают вопрос о повышенном риске развития рака поджелудочной железы при СЛ [7]. Относительный риск развития рака простаты может быть в 2–2,5 раза выше, чем в общей популяции [7]. Также описаны гемобластозы и опухоли гортани, но конкретная взаимосвязь их развития с СЛ не установлена [7].

Таблица 1. Риск развития внекишечных опухолей при синдроме Линча к 70 годам
Table 1. The risk of development of extraintestinal neoplasms in Lynch syndrome by the age of 70

Локализация опухоли	Риск развития рака, %		Средний возраст установления диагноза, годы
	в общей популяции	при СЛ	
Эндометрий	2,7	—	65
MLH1/MSH2	—	14–54	48–62
MSH6	—	17–71	54–57
PMS2	—	15	49
Желудок	<1	0,2–13	49–55
Яичники	1,6	4–20	43–45
Молочная железа	12,4	5–18	52
Простата	16,2	9–30	59–60
Мочевыделительная система	<1	0,2–25	52–60
Тонкая кишка	<1	0,4–12	46–49
Поджелудочная железа	1,5	0,4–4,0	63–65
Гепатобилиарный тракт	<1	0,02–4	54–57
Головной мозг/центральная нервная система	<1	1–4	50
Сальные железы	<1	1–9	?

Фенотипические стигмы СЛ наблюдаются редко, но могут включать пятна цвета «кофе с молоком», опухоли сальных желез и кератоакантомы [14]. Пятна цвета «кофе с молоком» встречаются при одной из разновидностей СЛ, называемой синдромом конституциональной недостаточности системы репарации неспаренных оснований, который развивается при биаллельных мутациях в генах-мишенях. У данных пациентов КРР или другие опухоли, ассоциированные с СЛ, развиваются в молодом возрасте (в детстве и юности) [15].

Существует несколько вариантов клинических критериев, разработанных для выявления пациентов, у которых предположительно имеется СЛ. В 1990 г. Международная совместная группа по наследственному неполипозному раку толстой кишки установила критерии Амстердам I [16]:

1 — наличие трех или более родственников с гистологически подтвержденным РТК, один из которых имеет родство первой степени с остальными двумя (необходимо исключить САП);

2 — наличие РТК хотя бы в двух поколениях;

3 — у одного или нескольких родственников РТК развился в возрасте до 50 лет.

Более точными являются критерии Амстердам II, принятые в 1999 г. [17]. В них дополнительно включено наличие внекишечных опухолей, наиболее часто наблюдаемых при СЛ, в частности рак эндометрия, тонкой кишки, мочевыводящих путей. В настоящее время добавлены также другие связанные с СЛ опухоли, такие как рак яичников, желудка, гепатобилиарного тракта и головного мозга. Пересмотренные критерии Bethesda являются третьим клинико-патологическим критерием и содержат те же клинические показатели при обязательном одновременном их

выполнении с определением *микросателлитной нестабильности* (МСН) и/или иммуногистохимическим исследованием опухоли [18].

Генетические изменения

Развитие СЛ определяется наследственными мутациями одного из генов репарации неспаренных оснований ДНК, а именно *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Эти гены отвечают за точность репликации ДНК, корректируя потери пар нуклеотидов, небольшие делеции и инсерции, возникающие вследствие проскальзывания полимеразы при репликации ДНК [3, 5]. Мутации в гене *ErCAM*, расположенном несколько выше гена *MSH2*, блокируют ген *MSH2*, вызывая фенотипические проявления, сходные с симптомами СЛ. Около 90% пациентов с СЛ имеют мутации в генах *MLH1* и *MSH2* и до 10% — в гене *MSH6*. Небольшой процент случаев СЛ приходится на мутации в генах *PMS2* и *ErCAM* [5]. Также довольно редкими являются наследственные эпимутации, приводящие к гиперметилированию гена *MLH1* [20].

Основная молекулярно-генетическая характеристика опухолей при СЛ — наличие МСН, которая проявляется повсеместными мутациями в последовательностях микросателлитов, определяемых в опухолевой ДНК. МСН свидетельствует о дефекте в одном из генов репарации неспаренных нуклеотидов, вызванном либо соматической (эпигенетической) инактивацией (гиперметилирование промотора гена *MLH1* при спорадическом РТК), либо наследственной мутацией в этих генах (СЛ). МСН определяется в большинстве случаев малигнизации кишки при СЛ и у 12% пациентов со спорадическим РТК. Однако опухоли, обусловленные мутацией в гене *MSH6*,

могут демонстрировать низкий уровень МСН либо отсутствие изменений длины микросателлитных участков [7].

Согласно рекомендациям Bethesda, для исследования МСН в опухолях толстой кишки используют панель из 5 маркеров: 2 мононуклеотидных, таких как BAT25 и BAT26, а также 3 динуклеотидных: D5S346, D2S123 и D17S250. Результаты исследования трактуют следующим образом: опухоль микросателлитно стабильна (microsatellite stable [MSS]), если все маркеры не изменены; опухоль с низким уровнем МСН, если изменен один маркер (low level of microsatellite instability [MSI-L]); опухоль с высоким уровнем МСН, если изменено более одного маркера (high level of microsatellite instability [MSI-H]).

Иммуногистохимический анализ с использованием антител к белкам генов репарации выявляет потерю экспрессии и помогает при идентификации пациентов с СЛ. Патогенные изменения (наследственные либо соматические) в генах *MMR* определяются по частичному или полному отсутствию продукции белков *MMR* [5].

Мутации гена *BRAF* отмечаются у 15% больных со спорадическими опухолями толстой кишки, тогда как в опухолях у больных с СЛ, для которого характерна МСН, мутации в гене *BRAF* не описаны, следовательно, наличие *BRAF*-мутации в опухоли с высокой степенью МСН свидетельствует об отсутствии СЛ [21].

Генетическое тестирование

Для идентификации пациентов с СЛ используют различные методы: клинические критерии (Амстердамские критерии, пересмотренные критерии Bethesda), компьютерные модели расчета риска, исследование опухоли, ДНК-диагностика герминальных мутаций. Поскольку использование клинических критериев для идентификации пациентов с СЛ не является методом с оптимальной чувствительностью и эффективностью, EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention), NCCN (the National Comprehensive Cancer Network) и MSTF (the Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) одобрили универсальный скрининг СЛ [22]. Согласно рекомендациям MSTF, всем пациентам с КРР моложе 70 лет либо старше 70 лет с отягощенным семейным анамнезом по СЛ необходимо проводить скрининг. Для анализа можно использовать исследование МСН и/или иммуногистохимический анализ белков MLH1/MSH2/MSH6/PMS2. Опухоли с потерей функции гена *MLH1* тестируют на наличие *BRAF*-мутации либо определяют гиперметилирование *MLH1*-промотора. При обнаружении пациентов с СЛ в ходе универсального скрининга их направляют на генетическое обследование, которое может включать определение наследственных мутаций в генах репарации неспаренных оснований (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)

либо в гене *EpCAM*. Пациенты с раком эндометрия моложе 50 лет, известными семейными мутациями в генах репарации неспаренных оснований, пациенты, подходящие по Амстердамским критериям либо критериям Bethesda, и те, у которых персональный риск развития СЛ более 5%, также нуждаются в генетическом обследовании.

Тактика ведения пациентов

Для скрининга РТК пациентам, у которых имеется риск развития СЛ, рекомендовано проведение колоноскопии 1 раз в год либо 1 раз в 2 года, начиная с 20–25-летнего возраста, либо за 2–5 лет до возраста, в котором обнаружен РТК в семье (в случае установления диагноза до 25 лет). У пациентов с СЛ повышен риск развития внекишечных опухолей, в связи с этим рекомендовано ежегодное проведение физикального обследования и разъяснительных бесед с пациентом и его семьей. С целью скрининга рака эндометрия необходимо выполнять УЗИ органов малого таза у женщин раз в год с 30–35-летнего возраста. Для исключения рака яичников женщинам с СЛ необходимо ежегодно проводить трансвагинальное УЗИ с 30–35-летнего возраста. Гистерэктомия и билатеральная сальпинго-офорэктомия должны быть предложены женщинам, не планирующим деторождение, либо в возрасте более 40 лет. Скрининг рака желудка с помощью эзофагогастродуоденоскопии и биопсии антрального отдела проводят у пациентов с СЛ с 30–35 лет. При обнаружении *Helicobacter pylori* необходимо провести лечение пациента. Последующее обследование осуществляют каждые 2–3 года в зависимости от индивидуальной степени риска. Скрининг рака мочевыводящих путей нужно проводить ежегодно вместе с исследованием мочи, начиная с 30–35-летнего возраста [23–25].

Во многих исследованиях установлено, что аспирин, возможно, может быть эффективен в качестве превентивной меры в отношении развития рака у пациентов с СЛ, однако окончательных доказательств нет. В связи с этим применение аспирина возможно только после обсуждения с пациентом возможных рисков, предполагаемой пользы и отсутствия доказанной эффективности данного метода лечения [26].

Семейный аденоматозный полипоз

САП — это синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, развивающийся вследствие мутации в гене *APC* (adenomatous polyposis coli) [27]. В зависимости от места локализации мутации в гене САП может манифестировать в классической форме (классический САП) либо в форме *аттенуированного* САП (АСАП) [4, 28]. Частота встречаемости САП 1:13000. Классическая форма САП характеризуется появлением в подростковом возрасте сотен и тысяч (как минимум 100) полипов на всем протяжении толстой кишки. К 15 годам

Таблица 2. Классификация дуоденального полипоза по Шпигельману при САП

Table 2. Spiegelman classification of duodenal polyposis in FAP

Критерии	Очки		
	1	2	3
Количество полипов	1–4	5–20	>20
Размер полипов, мм	1–4	5–10	>10
Гистологическое строение	Трубчатая	Ворсинчатая	Трубчато-ворсинчатая
Дисплазия	Низкой степени	—	Высокой степени

Примечание. Стадия 0 — 0 очков, стадия I — от 1 до 4, стадия II — от 5 до 6, стадия III — от 7 до 8, стадия IV — от 9 до 12 очков.

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов с дуоденальным полипозом при САП в соответствии со стадией по Шпигельману

Table 3. Guidelines on FAP-associated duodenal polyposis management according to Spiegelman stage

Стадия по Шпигельману	Частота выполнения эндоскопии	Превентивная химиотерапия	Хирургическое лечение
0	1 раз в 4 года	Нет	Нет
I	1 раз в 2–3 года	Нет	Нет
II	1 раз в 2–3 года	±	Нет
III	1 раз в 6–12 мес	±	±
IV	1 раз в 6–12 мес	±	Да

аденомы толстой кишки имеются приблизительно у 50% пациентов, а к 35 годам — у 95%. При отсутствии лечения КРР у таких пациентов развивается в среднем в возрасте 39 (35–43) лет [29]. АСАП характеризуется наличием в среднем 30 полипов (олигополипоз) [3]. Данная патология может быть заподозрена у пациентов в возрасте 40–50 лет, у которых имеются в совокупности 10–100 аденом. Риск развития КРР у пациентов с АСАП составляет 70%, но он развивается на 12 лет позже, чем при классической форме САП [3, 29].

Следует отметить, что олигополипоз может быть проявлением как наследственной мутации гена *APC*, так и биаллельной мутации гена *MUTYH* (*MUTYH*-ассоциированный полипоз будет рассмотрен далее) [30].

При САП также возможно развитие внекишечных доброкачественных и злокачественных процессов. Особую опасность представляют аденомы и рак двенадцатиперстной кишки (ДПК) [31]. Аденомы ДПК обнаруживают у 30–70% пациентов с САП, а риск их появления в течение жизни составляет почти 100%, риск развития рака ДПК — 4–10%. Для определения степени тяжести заболевания, а также тактики ведения пациентов с полипами ДПК используют классификацию Шпигельмана (табл. 2, 3) [3, 31, 32]. Аденомы тощей и подвздошной кишки встречаются спорадически. У 50% пациентов обнаруживают полипы желудка, большинство из которых являются доброкачественными полипами фундальных желез. Аденомы желудка возникают

у 10% пациентов с САП, чаще всего в антральном отделе. Риск развития рака желудка чрезвычайно низкий — 0,6–1% [2, 31].

К злокачественным новообразованиям, реже встречающимся при САП, относят гепатобластому, рак щитовидной железы, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и центральной нервной системы [4, 29, 33]. Сочетание колоректальных полипов и первичной опухоли мозга (медуллобластома) получило название «синдром Крайля (Тюрко)».

Десмоидные опухоли обнаруживают у 10% пациентов с САП, и обычно они располагаются в брыжейке тонкой кишки, брюшной стенке либо на конечностях [34]. Наличие интраабдоминальных десмоидных опухолей является плохим прогностическим признаком. Несмотря на то что опухоли данного типа не имеют метастатического потенциала, их местное распространение и инвазивный рост с повреждением внутрибрюшных структур и послеоперационные осложнения являются основными причинами смерти пациентов с САП [4]. Внекишечные доброкачественные проявления могут быть способом диагностики при обследовании родственников пациента первой степени [4, 35].

Врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки глаза — отдельные округло-овальные пигментированные участки размером от 0,1 до 1 диаметра оптического диска, расположенные на глазном дне, определяют более чем у 90% пациентов с САП. Билатеральная либо множественная (>4) гипертрофия пигментного эпителия сетчатки

является клиническим маркером бессимптомного носительства в семьях больных с САП.

У пациентов с САП могут быть обнаружены некоторые повреждения полости рта и челюстно-лицевой области. На панорамной рентгенограмме челюсти определяются остеосклеротические поражения костей, которые также могут служить предиктивным маркером появления полипов в семьях больных с САП [35, 36]. Сосудистые уплотнения слизистой оболочки полости рта также могут быть клиническим признаком САП [37]. У пациентов с САП повышен риск развития остеом челюсти (у 46 — 93% пациентов), одонтом (у 9 — 83%), дополнительных зубов (у 11 — 27%) либо непрорезавшихся зубов (у 4 — 38%) [38, 39]. Кроме того, частота образования назофарингеальной аденофибромы у пациентов с САП в 25 раз выше, чем в общей популяции [40].

К поражениям кожи при САП относят липомы, фибромы, кисты сальных желез и эпидермоидные кисты. В более ранних исследованиях сочетание колоректальных аденоматозных полипов с внекишечными проявлениями определяли как синдром Гарднера. В настоящее время общепризнано, что у большинства пациентов с САП развивается один или несколько внекишечных патологических процессов, связанных с САП [29].

Генетические изменения

Ген *APC*, расположенный на хромосоме 5q21, является геном-супрессором опухолевого роста. В 1991 г. было установлено, что дефекты данного гена приводят к развитию САП [27]. Ген *APC* имеет 15 экзонов и кодирует 2843 аминокислотных остатка белка, играющего ключевую роль в Wnt сигнальном пути. Мутации гена *APC* обнаруживают у 80–90% больных с классическим САП и у 10–30% — с АСАП [4]. Описано более 300 различных мутаций данного гена. Большинство из них представлены делециями и инсерциями, которые приводят к сдвигу рамки считывания, а также нонсенс-мутациями, обуславливающими синтез укороченного белка *APC*. Наибольшая частота соматических мутаций гена *APC* определяется в части 5' экзона 15 между кодонами 1286 и 1513 и в кодоне 1309 [29, 41].

Исследования связи мутаций гена *APC* с определенными фенотипическими проявлениями показывают, что мутации в центральной части гена (между кодонами 160 и 1393) приводят к развитию классического САП, а мутации между кодонами 1250 и 1464 становятся причиной развития множественного полипоза (более 1000 колоректальных полипов). В противоположность этому мутации на концах 3' и 5' гена предрасполагают к развитию АСАП [28, 41]. Генотип-фенотип-корреляции для дуоденальных полипов при САП недостаточно ясны, но, возможно, существует связь с мутациями, возникающими дистальнее кодона 1400 в экзоне 15 [31].

Зарегистрировано несколько генотип-фенотип-корреляций. Множественные внекишечные пора-

жения связаны с мутациями в кодонах 1465, 1546 и 2621, поражения глазного дна (CHRPE) — с мутациями между кодонами 463 и 1444, рак щитовидной железы — с частью 5' экзона 15 (за пределами кодонов 1286–1513) в кодоне 1061, десмоидные опухоли — с мутациями на конце 3' кодона 1444. Мутации гена *APC* между кодонами 697 и 1224 были причиной 3-кратного увеличения риска образования опухолей головного мозга, а также 13-кратного увеличения риска развития медуллобластомы [33]. Однако при генетическом консультировании семей больных с САП необходима осторожность, так как существует множество внутри- и межсемейных фенотипических различий.

Мутация *I1307K* гена *APC* характерна для 6% евреев ашкеназов. Данная нуклеотидная замена Т на А в положении 3920 приводит к появлению обширного мононуклеотидного участка, состоящего из 8 адениновых пар оснований на одном из аллелей гена *APC*. Сама по себе мутация не вызывает нарушения функции белка, однако она может привести к появлению дополнительной соматической мутации в этом аллеле гена *APC* при проскальзывании полимеразы в процессе репликации ДНК. Мутация *I1307K* вызывает увеличение риска развития КРР в 2 раза [42].

Тактика ведения пациентов

Исследование гена *APC* проводят при определенных показаниях: 100 или более колоректальных аденом либо наличие родственника первой степени родства, имеющего САП; 20 и более кумулятивных колоректальных аденом (при подозрении на АСАП) либо наличие родственника первой степени родства, имеющего АСАП. При отсутствии информативных генетических тестов пациентам, у которых заподозрен САП, необходимо проходить эндоскопический скрининг с ежегодной ректороманоскопией либо колоноскопией, начиная с 10–15-летнего возраста [29]. Лицам, у которых заподозрен АСАП, генетическое тестирование рекомендуется проводить при обнаружении 20 и более кумулятивных аденом. При наличии риска развития АСАП необходимо проводить эндоскопический скрининг больных с колоноскопией в возрасте 12, 15, 18 лет и 21 год и далее каждые 2 года [29]. Около 33% пациентов с АСАП можно наблюдать с помощью эндоскопии с выполнением полипэктомии [3].

Профилактическая колэктомия должна быть выполнена сразу после установления диагноза САП, чтобы предотвратить развитие КРР. Варианты хирургического лечения включают субтотальную колэктомию с илеоректальным анастомозом, реконструктивную проктоколэктомию с анастомозом между карманом подвздошной кишки и задним проходом, тотальную проктоколэктомию и концевую илеостомию. Эндоскопическое исследование оставшихся сегментов прямой кишки необходимо проводить каждые 6 мес на протяжении всей

жизни, так как примерно у 25% больных может развиться рак прямой кишки. От 16 до 33% таких пациентов впоследствии нуждаются в проктоколэктомии [3, 4].

Эффективность превентивной химиотерапии, а именно использования *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), была изучена при лечении пациентов с САП с целью задержки развития аденом в верхней и нижней частях желудочно-кишечного тракта и предотвращения рецидива аденомы в случае сохранения прямой кишки. НПВП сулиндак и избирательный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб уменьшают количество и размер колоректальных полипов за короткий срок. Длительный прием сулиндака позволяет уменьшить количество полипов и предотвратить рецидив аденоматоза в сохраненном сегменте прямой кишки. Однако необходимо учесть, что эффекты от данной терапии весьма непостоянны, поэтому требуется обязательный эндоскопический контроль. Основным преимуществом лечения НПВП является более простой эндоскопический контроль в связи с уменьшением количества и размеров полипов. У пациентов без фенотипических проявлений САП, но имеющих мутацию в гене *APC* первичная химиотерапия не предотвратит развитие полипоза [43].

Заключение

KPP занимает третье место по распространенности среди онкологических заболеваний. Несмотря на то что в большинстве случаев KPP является спорадическим, без четкого семейного и наследственного компонента, выявление пациентов с наследственными формами KPP является жизненно важным с точки зрения последствий для больных и их семей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.; 2017 [Kaprin A.D., Starinsky G.V., Petrova G.V. the state of oncological aid to the population of Russia in 2016. M.; 2017].
2. Кум О.И., Водолажский Д.И. Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике. Мол биол 2015;49(4):531-40 [Kit O.I., Vodolazhsky D.I. Molecular biology of colorectal cancer in clinical practice. Mol biol 2015; 49(4):531-40].
3. Mogoantă S.S., Vasile I., Totolici B. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. Rom J Morphol Embryol 2014; 55(1):103-10.
4. Brosens L.A., van Hattum W.A., Jansen M. et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr Mol Med 2007;7:29-46.
5. Jansen M., Menko F.H., Brosens L.A. et al. Establishing a clinical and molecular diagnosis for hereditary colorectal cancer syndromes: Present tense, future perfect? Gastrointest Endosc 2014;80:1145-55.
6. Jass J.R. Gastrointestinal polyposis: clinical, pathological and molecular features. Gastroenterol Clin N Am 2007;36:927-46, VIII.
7. Giardiello F.M., Allen J.I., Axilbund J.E. et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi Society Task Force on colorectal cancer. Gastroenterology 2014;147:502-26.
8. De Vos tot NederveenCappel W.H., Nagengast F.M., Griffioen G. et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. Dis Colon Rectum 2002;45:1588-94.
9. Parry S., Win A.K., Parry B. et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. Gut 2011;60:950-7.
10. Win A.K., Parry S., Parry B. et al. Risk of metachronous

Генетическое тестирование пациентов, у которых заподозрен наследственный KPP, проводится (уровень убедительности рекомендаций А или уровень достоверности доказательств Ia).

При подозрении на СЛ проводят тестирование на наличие мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* в случае:

- соответствия пациента критериям Amsterdam II и Bethesda;
- наличия у пациента родственника первой или второй линии с достоверно установленным СЛ;
- развития рака эндометрия у пациентки в возрасте до 50 лет.

При подозрении на САП проводят тестирование на наличие мутации в гене *APC* в случае:

- наличия у пациента более 10 полипов в кишечнике;
- наличия у пациента родственника первой линии с достоверно установленным САП.

При подозрении на аттенуированную форму САП и *МУН*-ассоциированный полипоз проводят тестирование на наличие мутации гена *APC*.

При отсутствии мутации гена *APC* пациентам:

- с более чем 10 полипами толстой кишки;
- в семье которых прослеживается рецессивное наследование семейного аденоматоза;
- у которых полипы обнаружены в возрасте 34–44 года;
- у которых отсутствует мутация гена *APC*; рекомендовано исследование гена *МУН*.

При наличии яркого семейного анамнеза злокачественных заболеваний пациентам, у которых исключены СЛ и САП, показана консультация генетика для потенциального выявления более редких заболеваний: синдромов Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Блума, Коудена, ювенильного полипоза, олигодонтии и KPP.

- colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1829-36.
11. *Edelstein D.L., Axilbund J., Baxter M. et al.* Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 340-3.
 12. *Peltomaäki P.T., Offerhaus G.J., Vasen H.F.A.* Lynch syndrome. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon (France): IARC Press; 2010. P. 152-5.
 13. *Bonadona V., Bonaiti B., Olschwang S. et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305:2304-10.
 14. *Trimbath J.D., Petersen G.M., Erdman S.H. et al.* Cafe-au-lait spots and early onset colorectal neoplasia: a variant of HNPCC? *Fam Cancer* 2001;1:101-5.
 15. *Wimmer K., Kratz C.P., Vasen H.F. et al.* Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-65.
 16. *Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M. et al.* The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
 17. *Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P. et al.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
 18. *Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
 19. *Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Chan T.L. et al.* Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-7.
 20. *Hitchins M.P., Ward R.L.* Constitutional (germline) MLH1 epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 2009;46:793-802.
 21. *Domingo E., Niessen R.C., Oliveira C. et al.* BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24:3995-8.
 22. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41.
 23. *Haanstra J.F., de Vos Tot NederveenCappel W.H., Gopie J.P. et al.* Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012;55:653-9.
 24. *De Vos tot NederveenCappel W.H., Buskens E., van Duijvendijk P. et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752-5.
 25. *Kalady M.F., Lipman J., McGannon E. et al.* Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg* 2012;255:1121-5.
 26. *Burn J., Bishop D.T., Mecklin J.P. et al.* Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:2567-78.
 27. *Kinzler K.W., Vogelstein B.* Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87:159-70.
 28. *Spirio L., Olschwang S., Groden J. et al.* Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993;75:951-7.
 29. *Trimbath J.D., Giardiello F.M.* Review article: genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1843-57.
 30. *Nielsen M., Hes F.J., Nagengast F.M. et al.* Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71:427-33.
 31. *Brosens L.A., Keller J.J., Offerhaus G.J. et al.* Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;54:1034-43.
 32. *Spigelman A.D., Williams C.B., Talbot I.C. et al.* Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-5.
 33. *Attard T.M., Giglio P., Koppula S. et al.* Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007;109:761-6.
 34. *Nieuwenhuis M.H., De Vos Tot NederveenCappel W., Botma A. et al.* Desmoid tumors in a Dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:215-9.
 35. *Giardiello F.M., Offerhaus G.J., Traboulsi E.I. et al.* Value of combined phenotypic markers in identifying inheritance of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1991;32:1170-4.
 36. *Traboulsi E.I., Krush A.J., Gardner E.J. et al.* Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:661-7.
 37. *Offerhaus G.J., Levin L.S., Giardiello F.M. et al.* Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987;93:490-7.
 38. *Edelstein D.L., Giardiello F.M., Basiri A. et al.* A new phenotypic manifestation of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2011;10:309-13.
 39. *Wijn M.A., Keller J.J., Giardiello F.M. et al.* Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis* 2007;13:360-5.
 40. *Giardiello F.M., Hamilton S.R., Krush A.J. et al.* Nasopharyngeal angiofibroma in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1993;105:1550-2.
 41. *Friedl W., Caspari R., Sengteller M. et al.* Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001;48:515-21.
 42. *Laken S.J., Petersen G.M., Gruber S.B. et al.* Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17:79-83.
 43. *Kim B., Giardiello F.M.* Chemoprevention in familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:607-22.
 44. *Jass J.R.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113-30.

Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы

(Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Р.А. Абдулхаков³, О.П. Алексеева⁴, С.А. Алексеенко⁵, А.Ю. Барановский⁶, Е.К. Баранская¹, И.Л. Кляритская⁷, Н.В. Корочанская⁸, Ю.А. Кучерявый², Т.Л. Лапина¹, М.Ф. Осипенко⁹, В.И. Симаненков¹⁰, Г.Н. Тарасова¹¹, А.С. Трухманов¹, И.Б. Хлынов¹², А.А. Шептулин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

⁴ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹⁰ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 04.05.2018 / Received: 04.05.2018

***Helicobacter pylori* infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases**

(Literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018)

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², R.A. Abdulkhakov³, O.P. Alekseyeva⁴, S.A. Alekseyenko⁵, A.Yu. Baranovsky⁶, Ye.K. Baranskaya¹, I.L. Klyaritskaya⁷, N. V. Korochanskaya⁸, Yu.A. Kucheryavy², T.L. Lapina¹, M.F. Osipenko⁹, V.I. Simanenko¹⁰, G. N. Tarasova¹¹, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov¹², A.A. Sheptulin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Kazan state medical university, Kazan, the Russian Federation

⁴ Semashko Nizhny Novgorod regional hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵ Far East state medical university, Khabarovsk, the Russian Federation

⁶ St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷ Georgiyevsky Medical academy, Vernadsky Crimean federal university, Simferopol, Russian Federation

⁸ Kuban state medical university, Regional hospital No. 2, Krasnodar, the Russian Federation

⁹ Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, the Russian Federation

¹⁰ Mechnikov Northwest state medical university, St. Petersburg, the Russian Federation

¹¹ Rostov state medical university, Rostov-on-Don, the Russian Federation

¹² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹² Ural state medical university, Yekaterinburg, the Russian Federation

Цель обзора. Представить тактику ведения больных с кислотозависимыми заболеваниями, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), длительно получающих ингибиторы протонной помпы.

Основные положения. Выраженность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и их рецидивирование, а также эффективность лечения больных с ГЭРБ не зависят от наличия или отсутствия у больного инфекции *H. pylori*; эрадикация *H. pylori* не вызывает обострения ранее существовавшей ГЭРБ и не влияет на ее развитие. Вместе с тем нельзя игнорировать данные о возможности развития или ухудшения течения ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* в отдельных популяционных группах, в том числе азиатских. Наличие ГЭРБ не должно служить препятствием для проведения эрадикации инфекции, если для этого есть другие показания (например, язвенная болезнь, хронический гастрит). Возможно, что монотерапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) у *H. pylori*-позитивных пациентов с ГЭРБ приводит к прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка, что может быть расценено как фактор риска развития рака желудка. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует уменьшению выраженности указанных гастритических изменений независимо от продолжения кислотосупрессивной терапии. Выбор конкретного ИПП для лечения больных с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями, проведения эрадикационной терапии *H. pylori* или замена одного ИПП на другой индивидуализированы и зависят от зарегистрированных в инструкциях показаний к применению препарата, особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики, возможных лекарственных взаимодействий.

Заключение. Больным с кислотозависимыми заболеваниями, в первую очередь с ГЭРБ, длительно получающим ИПП, показано тестирование на наличие инфекции *H. pylori* и проведение последующей эрадикационной терапии, позволяющей предупре-

Aim of review. To present management approach for acid-related diseases in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, under long-term proton pump inhibitor therapy.

Summary. There is no relation of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptom severity, the pattern of relapses and treatment efficacy to the presence or absence of *H. pylori* infection; successful *H. pylori* eradication does not cause relapse of pre-existing GERD and does not induce its development. At the same time it is impossible to neglect the data on potential induction or aggravation of GERD after *H. pylori* eradication in separate population groups, including those in Asia. The presence of GERD could not prevent infection eradication in the presence of other indications (e.g., peptic ulcer, chronic gastritis). Monotherapy by proton pump inhibitors (PPI) in *H. pylori*-positive patients with GERD may lead to progression of gastric corpus atrophy that can be regarded as risk factor for stomach cancer development. *H. pylori* infection eradication promotes reduction of gastritis-like changes severity irrespective of maintaining of acid-suppressive treatment. The choice of specific PPI for treatment of patients with GERD and other acid-related diseases, carrying out *H. pylori* eradication therapy or substitution of one PPI agent to another are individualized and depend on the indications registered in the drugs administration instructions, features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics, possible drug-to-drug interactions.

Conclusion. Testing for *H. pylori* infection and carrying out the subsequent eradication therapy could allow to prevent progression of corpus mucosa atrophy in patients with acid-related disorders, first of all those with GERD, who received long-term PPI treatment. Estimation of duration of PPI treatment at acid-related disorders, and terms of *H. pylori* eradication therapy should be evaluated according to clinical guidelines and treatment protocols of these diseases taking into account age of the patient, clinical features, course of disease, presence of complications.

дить прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка. Решение о продолжительности терапии ИПП при кислотозависимых заболеваниях, а также сроках проведения эрадикационной терапии *H. pylori* следует принимать на основании клинических рекомендаций и протоколов лечения этих заболеваний с учетом возраста пациента, его индивидуальных особенностей, динамики течения заболевания, наличия осложнений.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, деклансепразол, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, атрофический гастрит.

Key words: proton pump inhibitors, dexlansoprazole, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, atrophic gastritis.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхакوف Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Баранская Е.К., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Тарасова Г.Н., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Baranovsky A.Yu., Baranskaya Ye.K., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenko V.I., Tarasova G.N., Trukhmanov A.S., Khlynov I.B., Sheptulin A.A. *Helicobacter pylori* infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases (literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):26-32
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32

22 марта 2018 года под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации академика РАН В.Т. Ивашкина и академика РАН И.В. Маева состоялось заседание Экспертного совета, посвященный рассмотрению тактики ведения больных с кислотозависимыми заболеваниями, длительно получающих *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) и инфицированных *H. pylori*. Важность обсуждения данной проблемы обусловлена противоречивостью взглядов на взаимоотношения инфекции *H. pylori* и *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), необходимостью определения требуемой продолжительности применения ИПП, а также анализа изменений слизистой оболочки желудка, возникающих при длительной терапии ИПП, и оценки факторов, влияющих на выбор конкретных ИПП.

В настоящее время в литературе представлены три различных подхода к проблеме соотношения инфекции *H. pylori* и ГЭРБ. Значительное число сторонников находит точка зрения о защитной роли этой инфекции в развитии ГЭРБ.

Результаты ряда работ свидетельствовали о более редком выявлении инфекции *H. pylori* у больных с ГЭРБ по сравнению с контрольной группой [1–4]. Обзор 26 исследований позволил прийти к заключению, что средняя частота инфицированности *H. pylori* больных с ГЭРБ составляет 39%, а лиц контрольной группы — 50% [5]. Показано, что относительный риск развития ГЭРБ при наличии инфекции *H. pylori* составляет 0,46–0,63, пищевода Баррета — 0,53 [6,

7]. ГЭРБ у *H. pylori*-позитивных пациентов по сравнению с *H. pylori*-негативными характеризуется меньшей выраженностью эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода и более высокой эффективностью терапии ИПП [8, 9].

В качестве возможных механизмов протективного действия инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ приводят два фактора: снижение секреции соляной кислоты при поражении фундального отдела желудка (особенно при колонизации CagA-позитивными штаммами) и увеличение выработки гастрина, повышающего тонус нижнего пищеводного сфинктера [10].

Значительно меньшее число авторов поддерживают противоположную точку зрения о возможной этиологической роли инфекции *H. pylori* в развитии ГЭРБ. Так, в Турции частота обнаружения *H. pylori* у больных с ГЭРБ составила 82%. Кроме того, выявлена положительная корреляция между наличием инфекции *H. pylori* и выраженностью эзофагита [11]. Обнаружена также положительная связь между инфекцией *H. pylori* и бессимптомно протекающей эрозивной формой ГЭРБ [12].

Наконец, согласно третьей точке зрения, какая-либо связь между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ отсутствует. Так, показано, что выраженность клинических симптомов, эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, показатели рН-метрии и манометрии пищевода (включая давление в нижнем пищеводном сфинктере) у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных

больных с ГЭРБ одинаковы [13]. По данным авторов из Турции, частота выявления инфекции *H. pylori* у больных с симптомами ГЭРБ (71,4%) оказалась почти такой же, как и при их отсутствии (77,1%), в то же время распространенность ГЭРБ среди *H. pylori*-позитивных лиц составила 23,0%, среди *H. pylori*-негативных — 22, 8% [14].

Известный гастроэнтеролог Р. Malfertheiner [15] считает, что если протективный эффект *H. pylori* в отношении ГЭРБ и существует, то он связан с развитием атрофического гастрита тела желудка, ведущего к снижению секреции соляной кислоты. Однако этот эффект, по его мнению, не сопоставим с риском возникновения рака желудка у таких больных.

Противоречиво оценивают и влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на течение ГЭРБ. В ряде исследований показано, что после успешной эрадикации частота возникновения ГЭРБ возрастает [16–19]. В то же время при мета-анализе 12 исследований (7 рандомизированных контролируемых — РКИ и 5 когортных) не выявлено связи между эрадикацией инфекции *H. pylori* и новыми случаями развития ГЭРБ [20]. Так, в 6 РКИ при анализе частоты развития эрозивного эзофита после эрадикации *H. pylori* по сравнению с таковой при персистенции *H. pylori* отношение шансов (ОШ) составило 1,11 с доверительным интервалом (ДИ) 0,81–1,53 и $p=0,52$. В 5 РКИ при сравнительной оценке частоты развития симптоматики ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* и при персистенции *H. pylori* ОШ также не свидетельствовало о статистической значимости различий (1,22 с ДИ 0,89–1,69; $p=0,22$) [20].

Консенсус «Маастрихт IV» расставил все точки над *i* в вопросах о взаимоотношениях инфекции *H. pylori* и ГЭРБ. Согласно его положениям 5 и 6 (позже полностью подтвержденным согласительным совещанием «Маастрихт V»), выраженность симптомов ГЭРБ и их рецидивирование, а также эффективность ее лечения не зависят от наличия или отсутствия у больного инфекции *H. pylori*, эрадикация не вызывает обострения ранее существовавшей ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения (уровень доказательности высокий, степень рекомендации сильная). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об отрицательной связи между распространенностью инфекции *H. pylori*, тяжестью течения ГЭРБ и частотой развития аденокарциномы (уровень доказательности умеренный, степень рекомендации умеренная).

В комментариях к этим положениям подчеркивается, что наличие ГЭРБ не должно служить препятствием для проведения эрадикации, если для этого есть другие показания [21, 22].

Таким образом, на сегодняшний день общепринятым является мнение об отсутствии влияния эрадикации *H. pylori* на течение ГЭРБ, что,

в частности, отражено в положениях консенсуса «Маастрихт V» [22]. Вместе с тем нельзя игнорировать данные о возможности развития или ухудшения течения ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* в отдельных популяционных группах. Так, в мета-анализе 2013 г. не только установлена более низкая частота выявления инфекции *H. pylori* при ГЭРБ, но и на основании результатов 12 РКИ сделан вывод о том, что после эрадикации *H. pylori* повышается риск развития ГЭРБ *de-novo* согласно результатам эндоскопической диагностики (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,23–3,22), особенно в азиатских исследованиях (4 РКИ) (ОШ 4,53; 95% ДИ 1,66–12,36) [23]. В консенсусе тайваньских экспертов, посвященном скринингу инфекции *H. pylori* для организации профилактики рака желудка, констатировано, что риск развития ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* различается в западной и восточной популяциях [24].

Установлено, что длительная терапия омепразолом у *H. pylori*-позитивных больных с ГЭРБ приводит к прогрессированию атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка [25], что, как известно, повышает риск развития рака желудка. Эти изменения объясняются перемещением *H. pylori* в условиях медикаментозного повышения интрагастрального pH на фоне лечения ИПП из антрального отдела в тело желудка и, соответственно, последующего прогрессирования уже не антрального гастрита, а гастрита тела желудка. Эрадикация инфекции *H. pylori* способствует уменьшению выраженности указанных гастритических изменений независимо от продолжения кислотосупрессивной терапии [26].

Важно отметить, что перемещение инфекции *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка на фоне терапии ИПП происходит достаточно быстро, например в исследовании, проведенном E.J. Kuipers и соавт. [25], этот эффект наблюдали после 8 нед монотерапии омепразолом. Однако очевидно, что для развития таких существенных гистологических изменений, как атрофия (утрата желез желудка) или гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток, требуется гораздо больше времени, чем несколько недель, в течение которых обычно завершается курс лечения ИПП. В систематическом обзоре риск атрофии тела желудка был выше у *H. pylori*-позитивных лиц по сравнению с *H. pylori*-негативными (ОШ 11,45; 95% ДИ 6,25–20,99; $p<0,00001$) при продолжительности лечения ИПП более 3 лет [27]. Именно такая минимальная продолжительность терапии ИПП стала критерием отбора для статистической обработки 16 исследований с продолжительностью непрерывного лечения ИПП от 3,5 до 15 лет [27].

В крупном кокрейновском обзоре Song H. и соавт. (2014) с включением 1789 пациентов терапия ИПП в течение 6 мес и более рассматрива-

лась как длительная поддерживающая терапия кислотозависимых заболеваний [36]. Показано, что ОШ развития атрофии тела желудка у лиц, принимавших ИПП, по сравнению с лицами не принимавших ИПП, не демонстрирует значимых различий (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,59–3,80 и $P=0,39$). Также недостоверны различия развития кишечной метаплазии тела желудка (ОШ 1,46; 95% ДИ 0,43–5,03 и $P=0,55$). Сделан вывод: у лиц, принимающих ИПП свыше 6 мес, более высока вероятность развития диффузной или фокальной гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток [28].

На основании этих данных в консенсусе «Маастрихт V» сформулировано положение, согласно которому длительная терапия ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, в то время как эрадикация способствует излечению гастрита у таких пациентов (уровень доказательности низкий, степень рекомендации сильная) [22]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также подчеркнута целесообразность тестирования больных с ГЭРБ, длительно получающих ИПП, на наличие инфекции *H. pylori* и проведения последующей эрадикации [29].

Следует отметить, что в настоящее время нет единого определения, — какая терапия кислотозависимых заболеваний ИПП может считаться длительной (по-английски «long-term proton pump inhibitor use») [27, 28, 30–39]. Как в отдельных клинических исследованиях, так и в систематических обзорах и мета-анализах рассматриваются различные сроки длительной терапии ИПП (6 мес и более, 1 год и более, более 3 лет, более 5 лет, до 11 лет, до 12 лет и до 15 лет) кислотозависимых заболеваний [27, 28, 30–39].

Эксперты отметили, что понятие длительной терапии ИПП следует определять через понятие обоснованной по длительности терапии. Длительность лечения определяется показаниями к назначению ИПП. Выбор продолжительности такого лечения в первую очередь нацелен на лечение обострения заболевания и достижение клинко-эндоскопической ремиссии. Так, при ГЭРБ основной курс терапии ИПП, согласно клиническим рекомендациям РГА, имеет обоснованную длительность 4–8 нед [29]. При завершении лечения обострения решается вопрос о необходимости курса ИПП для поддержания клинической, эндоскопической или морфологической ремиссии заболевания. Поддерживающая терапия ИПП при ГЭРБ имеет обоснованную длительность 6–12 мес или более в конкретных клинических ситуациях [29].

Длительность применения ИПП при кислотозависимых заболеваниях (язвенная болезнь и симптоматические гастродуоденальные язвы, ГЭРБ, функциональная диспепсия) устанавливают инди-

видуально, она зависит от возраста больных, динамики течения заболевания, его формы, наличия осложнений и определяется соответствующими клиническими рекомендациями [29, 40, 41].

Выбор конкретного препарата из группы ИПП осуществляют в соответствии с инструкцией по его применению с учетом времени начала терапии, выраженности и продолжительности антисекреторного эффекта, особенностей влияния на систему цитохрома P450, имеющегося генетического полиморфизма CYP2C19, возможных лекарственных взаимодействий [42].

При этом следует иметь в виду, что деклансопризол является единственным в Российской Федерации ИПП с модифицированным освобождением активного вещества. Его капсула содержит гранулы двух типов, высвобождающие активное вещество в зависимости от pH в разных отделах тонкой кишки [43, 44]. Двойное отсроченное высвобождение активного вещества позволяет пролонгировать его действие и способствует снижению секреции соляной кислоты. Пролонгирование эффекта деклансопризола обеспечивает эффективный контроль ночных симптомов ГЭРБ [45, 46].

Всесторонне обсудив поставленные вопросы, Совет экспертов пришел к следующему заключению.

1. ГЭРБ не является заболеванием, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*. Результаты проведенных в настоящее время эпидемиологических исследований свидетельствуют об обратной связи между наличием инфекции *H. pylori* и частотой возникновения пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода.

2. Инфекция *H. pylori* не оказывает влияния на выраженность симптомов ГЭРБ, частоту рецидивов заболевания и эффективность его лечения. Эрадикационная терапия не входит в алгоритм ведения пациентов с ГЭРБ и не способствует уменьшению выраженности изжоги, заживлению эрозий пищевода, предупреждению рецидивов и осложнений заболевания.

3. В том случае, если эрадикация *H. pylori* необходима больному по другим показаниям (функциональная диспепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический геликобактерный гастрит, а также другие заболевания, ассоциированные с *H. pylori*), сопутствующая ГЭРБ не является противопоказанием к ее проведению.

4. Больным с кислотозависимыми заболеваниями, в первую очередь с ГЭРБ, длительно получающим ИПП, показаны тестирование на наличие инфекции *H. pylori* и в случае ее выявления проведение эрадикационной терапии, позволяющей предупредить прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка.

5. Решение о продолжительности терапии ИПП при кислотозависимых заболеваниях сле-

дует принимать на основании клинических рекомендаций и протоколов их лечения с учетом возраста пациента, его индивидуальных особенностей, динамики течения заболевания, наличия осложнений, нежелательных явлений фармакотерапии. Назначение определенной длительности терапии ИПП должно быть обосновано. Несоблюдение обоснованной длительности курса ИПП, указанной в клинических рекомендациях и протоколах, может привести к неэффективности купирования обострения и раннему рецидиву кислотозависимых заболеваний, особенно ГЭРБ. Поддерживающая терапия ИПП при ГЭРБ имеет обоснованную длительность 6–12 мес или более в конкретных клинических ситуациях.

Конфликт интересов. Экспертный совет проведен при поддержке Takeda Pharmaceuticals LLC.

Conflict of interests. The advisory council was supported by Takeda Pharmaceuticals LLC.

Список литературы / References

1. Wu J.C., Sung J.J., Ng E.K. et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (7):1790-4.
2. Ashktorab H., Entezari O., Nouraie M. et al. *Helicobacter pylori* protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (11):2924-8. doi:10.1007/s10620-012-2349-3.
3. Chung S.J., Lim S.H., Choi J. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in *Helicobacter pylori* endemic area: a matched case-control study of 5616 health check-up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:267-73.
4. Gashi Z., Sherifi F., Shabani R. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis - our experience. *Med Arch* 2013; 67(6):402-4. doi: 10.5455/medarch.2013.67.402-4.
5. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease - clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:117-27.
6. Fishbach L.A., Nordenstedt H., Kramer J.R. et al. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17:163-75.
7. Rubinstein J.H., Inadomi J.N., Scheiman J. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2):239-45. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.029.
8. O'Connor H.J., McGee C., Mehana N., Cunnane K. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in *H. pylori*-positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy. New Orleans: Digestive Disease Week; 1998. Abstracts. PA959.
9. Holtmann G., Cain C.R., Malfertheiner P. The impact of *H. pylori* on healing of reflux esophagitis during treatment with pantoprazole. *Ibid.* PA598.
10. De Vries A.C., Kuipers E.J. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl.1):29-33. Doi:10.1111/j.1523-5378.2010.00776.x.
11. Polat F.R., Polat S. The effect of *Helicobacter pylori* on gastroesophageal reflux disease. *JSLs* 2012; 16(2):260-3.
12. Wang P.C., Hsu C.S., Tseng T.C. Male sex, hiatus hernia, and *Helicobacter pylori* infection associated with asymptomatic erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (3):586-91. doi:10.1011.06881.x.
13. Grande M., Lisi G., De Sanctis F. et al. Does a relationship exist between gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* in patients with reflux symptoms? *World J Surg Oncol* 2014; 12:375. doi: 10.1186/1477-7819-12-375.
14. Bor S., Kitapcioglu G., Kasar E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (3):525-32. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.525.
15. Kandulski A., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30 (4):402-7. doi:10.1097/MOG.0000000000000085.
16. Labenz J., Blum A., Bayerdorffer E. et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112 (5):1442-7.
17. Richter J., Falk G.W., Vaezi M.F. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (10):446-52.
18. Loffeld R.J.L., van der Hulst R.W.H. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: Association and clinical implications. To treat or not to treat with anti-Hp-therapy. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (Suppl. 236):15-8.
19. Fallone C.A., Barcun A.N., Friedman G. et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:914-20.
20. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y., Hunt R.H. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1007-13.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus report. *Gut* 2012; 61:646-4. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
22. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut* 2016; 0:1-25. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
23. Xie T., Cui X., Zheng H., Chen D., He L., Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:1195-205.
24. Sheu B.S., Wu M.S., Chiu C.T., Lo J.C., Wu D.C., Liou J.M. et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori*

- infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017; 22(3):
25. Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Pena A.S. et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1401-6.
 26. Schenk B.E., Kuipers E.J., Nelis S.F. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46:615-21.
 27. Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:649-63.
 28. Song H., Zhu J., Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010623. DOI: 10.1002/14651858.CD010623.pub2.
 29. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(4):75-95 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of a gastroesophageal reflux disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2017; 27(4):75-95].
 30. Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C., et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
 31. Attwood S.E., Ell C., Galmiche J.P., Fiocca R., Hatlebakk J.G., Hasselgren B., Långström G., Jahreskog M., Eklund S., Lind T., Lundell L. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1162-74.
 32. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:193-202.
 33. Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J., Snel P., Mitchell B., Prichard P., Lloyd D., Havu N., Frame M.H., Romàn J., Walan A; Long-Term Study Group. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000;118(4):661-9.
 34. Vigneri S., Termini R., Leandro G., Badalamenti S., Pantalena M., Savarino V. et al. A Comparison of Five Maintenance Therapies for Reflux Esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333:1106-1110
 35. Fiocca R., Mastracci L., Attwood S.E., Ell C., Galmiche J.P., Hatlebakk J. et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):959-71.
 36. Hallerbäck B., Unge P., Carling L., Edwin B., Glise H., Havu N. et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. The Scandinavian Clinics for United Research Group. *Gastroenterology* 1994;107(5):1305-11.
 37. Genta R.M., Rindi G., Fiocca R., Magner D.J., D'Amico D., Levine D.S. Effects of 6-12 months of esomeprazole treatment on the gastric mucosa. *Amer J of Gastroenterol* 2003;98(6):1257-65.
 38. Lundell L., Miettinen P., Myröld H.E., Pedersen S.A., Thor K., Andersson A. et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117(2):319-26.
 39. Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J., Snel P., Mitchell B., Prichard P., Lloyd D., Havu N., Frame M.H., Romàn J., Walan A; Long-Term Study Group. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000;118(4):661-9
 40. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(6):40-54 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of a peptic ulcer. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2016; 26(6):40-54].
 41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(1):50-61 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2017; 27(1):50-61].
 42. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4):201-11.
 43. Vakily M., Zhang W., Wy J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3):627-38.
 44. Behm B.H., Peura D.A. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:439-45.
 45. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19:25-35.
 46. Fass R. et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(3):421-31.

Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

(Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.)

В.Т. Ивашкин¹, О.П. Алексеева², А.Ю. Барановский³, Е.К. Баранская¹,
Е.В. Белобородова⁴, Т.А. Колесова⁵, Н.В. Корочанская⁶, К. Ланг⁷, Т.Л. Лапина¹,
И.В. Маев⁸, М.В. Мокшина⁹, Д.Л. Непомнящих¹⁰, Е.В. Онучина¹¹, Р.Г. Сайфутдинов¹²,
Т.Н. Свиридова¹³, В.И. Симаненков¹⁴, А.В. Ткачев¹⁵, А.С. Трухманов¹, Л.П. Фаизова¹⁶,
И.Б. Хлынов¹⁷, О.В. Хлынова¹⁸, А.А. Шептулин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация

⁵Клиническая больница им. В.Д. Середавина, г. Самара, Российская Федерация

⁶ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Российская Федерация

⁷Organobalance GmbH, Технический университет, г. Берлин, Германия

⁸ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Институт терапии и инструментальной диагностики, г. Владивосток, Российская Федерация

¹⁰ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

¹¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, Российская Федерация

¹²«Казанская государственная медицинская академия» — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

¹³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация

¹⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация

¹⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁸ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», г. Пермь, Российская Федерация

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lapina Tatyana L. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 04.05.2018 / Received: 04.05.2018

The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 for *Helicobacter pylori* eradication therapy

(Review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018)

V.T. Ivashkin¹, O.P. Alekseyeva², A.Yu. Baranovsky³, Ye.K. Baranskaya¹, Ye.V. Beloborodova⁴, T.A. Kolesov⁵, N. V. Koro-chanskaya⁶, K. Lang⁷, T.L. Lapina¹, I.V. Mayev⁸, M. V. Mokshina⁹, D. L. Nepomnyashchy¹⁰, Ye.V. Onuchina¹¹, R.G. Sayfutdinov¹², T.H. Sviridova¹³, V.I. Simanenko¹⁴, A.V. Tkachev¹⁵, A.S. Trukhmanov¹, L.P. Faizova¹⁶, I.B. Khlynov¹⁷, O.B. Khlynova¹⁸, A.A. Sheptulin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Ministry of healthcare of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Seredavin Samara regional clinical hospital, Samara, Russian Federation

⁶ Kuban state medical University, Regional hospital No. 2 of Ministry of healthcare of Krasnodar Kray, Krasnodar, Russian Federation

⁷ Organobalance GmbH, Technical university, Berlin, Germany

⁸ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁹ Pacific state medical university, Institute of of internal diseases and instrumental diagnostics, Vladivostok, Russian Federation

¹⁰ Novosibirsk state medical university, Novosibirsk, Russian Federation

¹¹ Irkutsk state medical academy of postgraduate education, Irkutsk, Russian Federation

¹² Kazan state medical academy, Kazan, Russian Federation

¹³ Burdenko Voronezh state medical university, Voronezh, Russian Federation

¹⁴ Mechnikov Northwest state medical university, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁵ Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁶ Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

¹⁷ Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁸ Vagner Perm state medical university, Perm, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать возможности применения *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*.

Основные положения. Эрадикационную терапию инфекции *H. pylori* рассматривают в качестве одной из возможных сфер клинического применения пробиотиков. Установлено, что определенные пробиотики эффективны в снижении частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, а также могут оказывать положительное влияние собственно на эрадикацию *H. pylori*. Штамм *L. reuteri* DSM17648, отобранный из более чем 700 диких штаммов *Lactobacillus* spp, обладает селективной способностью проявлять адгезию к *H. pylori* *in vivo* в среде желудка. Коагрегаты штамма *L. reuteri* DSM17648 с различными штаммами и серотипами *H. pylori* формируются *in vivo* и *in vitro*. Показано, что лиофилизат данного штамма (Pylopass™) также блокирует адгезию *H. pylori* к эпителиоцитам. В клинических исследованиях продемонстрированы влияние Pylopass™ на колонизацию *H. pylori* слизистой оболочки желудка с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченой ¹³C, а также увеличение эрадикации *H. pylori* при его добавлении к тройной терапии.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение возможностей комбинирования Pylopass™ с различными режимами эрадикационной терапии *H. pylori*, в том числе в мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, длительности терапии, частоты возникновения нежелательных явлений. Изучение значения

Aim of review. To analyze the options of application of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) within *Helicobacter pylori* eradication.

Summary. *H. pylori* eradication therapy is considered as one of the optional spheres for clinical application of probiotic medications. According to available data certain strains of probiotics are effective in decreasing of gastrointestinal adverse effects rates, associated with eradication therapy while the other can potentiate the efficacy of *H. pylori* eradication itself. *L. reuteri* strain DSM17648 which was chosen from over 700 wild-type strains of *Lactobacillus* spp. possess the ability for selective adhesion to *H. pylori* *in vivo* in the gastric media. DSM17648 strain of *L. reuteri* form coaggregates with various *H. pylori* strains and serotypes both *in vivo* and *in vitro*. It was revealed that lyophilizate of this strain (Pylopass™) blocks adhesion of *H. pylori* to epithelial cells as well. Clinical trials demonstrate the effect of Pylopass™ on gastric mucosa colonization by *H. pylori* according to the ¹³C urea breath test data and as well the increase in *H. pylori* eradication rate when the product is added to the triple therapy modes.

Conclusion. Potential of Pylopass™ combination to various *H. pylori* eradication therapy modes is a subject of further multicenter randomized clinical trials for assessment of optimal combination to antibiotic drugs, treatment duration and adverse effect rates. The value of monotherapy by this metabiotic at chronic *H. pylori*-associated gastritis is a subject of further studies.

Key words: *Lactobacillus reuteri*, probiotic, metabiotic, *Helicobacter pylori*.

монотерапии этим метабактериотиком при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите служит предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: *Lactobacillus reuteri*, пробиотик, метабактериотик, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Алексеева О.П., Барановский А.Ю., Баранская Е.К., Белобородова Е.В., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Ланг К., Лапина Т.Л., Маев И.В., Мокшина М.В., Непомнящих Д.Л., Онучина Е.В., Сайфутдинов Р.Г., Свиридова Т.Н., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Фаизова Л.П., Хлынов И.Б., Хлынова О.В., Шептулин А.А. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):33-38
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38

For citation: Ivashkin V.T., Alekseyeva O.P., Baranovsky A.Yu., Baranskaya Ye.K., Beloborodova Ye.V., Kolesov T.A., Korochanskaya N.V., Lang K., Lapina T.L., Mayev I.V., Mokshina M.V., Nepomnyashchy D.L., Onuchina Ye.V., Sayfutdinov R.G., Sviridova T.H., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Trukhmanov A.S., Faizova L.P., Khlynov I.B., Khlynova O.B., Sheptulin A.A. The Role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 *Helicobacter pylori* eradication therapy (review of literature and advisory council resolution, February 28, 2018). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):33-38
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38

28 февраля 2018 г. под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященного анализу значения *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Консенсус «Маастрихт V» Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (European *Helicobacter* and Microbiota Study Group — EHMSG) впервые в истории этих авторитетных согласительных документов включает специальный раздел, озаглавленный «*H. pylori* и микробиота желудка» [1]. Наряду с констатацией признания существования микробиоты желудка рассмотрены два ключевых вопроса, касающиеся применения пробиотиков в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. В первую очередь отмечено, что лишь определенные пробиотики вызывают снижение частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении эрадикационной терапии *H. pylori*. Конкретные штаммы следует отбирать только на основании доказанной клинической эффективности. Эксперты оценили уровень доказательности этого положения как средний, а степень рекомендации как высокую. В качестве второго положения, определяющего значение пробиотиков в антигеликобактерной терапии, констатировано, что определенные пробиотики могут оказывать положительное влияние на эрадикацию *H. pylori* (уровень доказательности очень низкий, степень рекомендации слабая) [1].

В Практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики» эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается в качестве одной

из сфер клинического применения бактериальных препаратов [2].

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» (редакция 2018 г.) включение пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. rhamnosus*, в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* отмечено как мера по оптимизации такого лечения, которая приводит к повышению его эффективности и снижению частоты возникновения нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни [3]. В качестве обоснования такой позиции представлены данные систематических обзоров и мета-анализов, в большинстве которых сделан вывод об эффективности применения пробиотиков в сочетании с эрадикационной терапией *H. pylori* в отношении увеличения процента эрадикации и снижения частоты возникновения нежелательных явлений [4–12].

Представляется, что один из ключевых вопросов рассматриваемой проблемы — любой ли бактериальный препарат обладает свойствами, необходимыми при проведении антигеликобактерной терапии. В мета-анализе, проведенном L.V. McFarland и соавт. [11] по итогам оценки 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 2730 больных при использовании мультиштаммовых и мультивидовых пробиотиков для эрадикации *H. pylori*, были доказаны улучшение результатов эрадикации (для 4 из изученных пробиотиков), снижение частоты возникновения нежелательных явлений (для 5 пробиотиков) и частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи (для 3 пробиотиков).

Таким образом, на основании этих данных можно сделать вывод, что положительными свойствами обладают не все пробиотические средства. Эта же группа исследователей в мета-анализе, посвященном изучению эффективности одноштабных пробиотиков, установила, что в целом они были эффективны в отношении эрадикации *H. pylori* [pRR = 1.10, 95%CI: 1,06–1,14; число больных, которых необходимо лечить (NNT)14], однако не все одноштабные пробиотики оказались действенными по данному показанию. Выбор конкретного пробиотического штамма определял результаты терапии [12].

В Практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики» подчеркнуто, что назначение пробиотиков в клинической практике должно основываться на связи специфических штаммов с заявленными эффектами, доказанными в РКИ. Некоторые механизмы активности пробиотиков и пребиотиков, вероятно, являются общими для различных штаммов, видов и даже типов, но у некоторых штаммов имеются уникальные качества, которые могут отвечать за определенные эффекты, в том числе антимикробные [2]. Очень важно использовать общепринятые обозначения штаммов для пробиотиков, так как самым надежным доказательством их действия служит связь положительных влияний со специфическими штаммами или комбинацией штаммов в эффективной дозировке [2].

Интерес к изучению значения *L. reuteri* в антигеликобактерной терапии основан на особых свойствах этого микроорганизма. *L. reuteri* продуцирует вещества с антимикробным действием — реутерин, реутеринин и реутеринциклин (последний, правда, не оказывает влияния на грамотрицательные микроорганизмы). Эта бактерия, с одной стороны, ингибирует связывание *H. pylori* с предполагаемыми рецепторами гликолипидной природы, с другой — конкурирует с *H. pylori* за связывание с ганглиотетраозилдиглицеридом и сульфатидом [13]. Штаммы *L. reuteri*, культивированные из гастробиоптатов и желудочного сока здоровых лиц, в опытах *in vitro* продемонстрировали способность к адгезии к эпителиоцитам желудка человека [14]. Не все виды *Lactobacillus* spp, полученные от здоровых добровольцев, подавляли рост штамма *H. pylori* DSM10242 в специальной микробиологической среде, например *L. gasseri* не продемонстрировала антимикробных свойств. Важно отметить, что максимальный (~75%) ингибирующий эффект в отношении *H. pylori* был продемонстрирован двумя штаммами *L. reuteri*, причем даже после нейтрализации супернатанта, что исключает подавление патогена за счет продукции органических кислот лактобактериями. С помощью полимеразной цепной реакции установлено наличие генов,

ассоциированных с продукцией реутерина, именно у этих штаммов *L. reuteri* [14]. А.К. Tyagi и S. Prasad цитируют 10 клинических исследований, в которых при добавлении *L. reuteri* к тройной и последовательной схемам эрадикационной терапии увеличивались показатели уничтожения *H. pylori* [13].

Штамм *L. reuteri* DSM17648 (Pylopass™) был отобран из более чем 700 диких штаммов *Lactobacillus* spp (коллекция культур Organobalance GmbH, Берлин, Германия) [15, 16]. В первую очередь у этого штамма не было установлено антибиотикорезистентности. Кроме того, он обладает уникальной селективной способностью проявлять адгезию к *H. pylori in vivo* в среде желудка. Доказано, что коагрегаты штамма *L. reuteri* DSM17648 с различными штаммами и серотипами *H. pylori* формируются *in vivo* и *in vitro*. Целесообразно отметить, что коагрегация штамма *L. reuteri* DSM17648 происходит и с *H. heilmannii*, но не с *Campylobacter jejuni* или другими комменсальными бактериями, обитающими в ротовой полости и кишечника [16].

В слепом исследовании перекрестного дизайна влияние Pylopass™ на инфекцию *H. pylori* оценивали с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C. В течение 14 дней после выполнения инициального теста все лица, включенные в исследование, получали плацебо, после чего проводили контрольное исследование. Затем испытуемые принимали пищевую добавку *L. reuteri* DSMZ17648 также в течение 14 дней, после чего выполняли очередной дыхательный тест, который повторяли через 6, 12 и 24 нед после завершения приема Pylopass™. Статистически достоверными оказались различия результатов дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C, выполненного при включении испытуемых в исследование (среднее значение 20) и после приема *L. reuteri* DSMZ17648 (среднее значение 16) (p=0,011), в то время как результаты инициального теста и теста, выполненного после приема плацебо (среднее значение 18), не различались (p=0,237). При повторении дыхательного теста через 6, 12 и 24 нед после курса лечения Pylopass™ отмечено сохранение его пониженных показателей в течение всего данного периода [15]. Снижение показателей мочевинового дыхательного теста при приеме Pylopass™, которое трактуют как снижение инфицированности *H. pylori*, продемонстрировано и в других исследованиях [16, 17].

В литературе имеются данные о возможности оценки величины колонии *H. pylori*, в том числе в процессе лечения, в частности с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ¹³C, на основе лазерной спектроскопии [18, 19]. Вместе с тем, несмотря на наличие данных о возможности применять дыхательный мочевиновый тест для количественного определения обсеменения

слизистой оболочки желудка бактерией, следует констатировать, что решающее значение этого метода для диагностики *H. pylori* основывается на высокой достоверности **качественного** определения *H. pylori*: пациент инфицирован или не инфицирован, успешно прошла эрадикационная терапия или нет. Именно благодаря возможности качественного определения *H. pylori* мочевиный дыхательный тест признан референсным методом диагностики инфекции [1, 3].

Значение снижения колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* в отличие от эрадикации, т.е. полного уничтожения инфекции, для течения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний не установлено. В Практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики» в разделе, посвященном клиническому применению бактериальных препаратов в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, указано, что в настоящее время не существует доказательств, подтверждающих концепцию эффективности монотерапии пробиотиком без сопутствующей антибиотикотерапии [2].

После установления феномена коагрегации *L. reuteri* DSMZ17648 с *H. pylori* в лабораторных и клинических условиях была изучена возможность влияния на *H. pylori* поверхностных компонентов *L. reuteri* DSMZ17648. Показано, что лиофилизат данного микроорганизма (Pylopass™) также блокирует адгезию *H. pylori* к слизистой оболочке желудка, вероятно, препятствуя таким образом его колонизации и обеспечивая эвакуацию из желудка. Можно констатировать, что Pylopass™ представляет собой первый антигеликобактерный метабиотик, способный повышать эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

В отечественных исследованиях биологически активная добавка к пище «Хелинорм», содержащая Pylopass™, изучена вместе со стандартными схемами, используемыми для лечения инфекции *H. pylori* у детей [20] и взрослых [21]. По данным Ю.П. Успенского и соавт. [21], применение Pylopass™ в сочетании со стандартной эрадикационной терапией способствует повышению эффективности эрадикации *H. pylori* на 10%. В отечественных исследованиях дана положительная оценка влияния

Pylopass™ на выраженность гастроэнтерологических симптомов и качество жизни пациентов, отмечена его хорошая переносимость и безопасность [17, 20, 21].

В качестве заключения Совет экспертов утвердил следующие положения.

1. Целями назначения пробиотиков в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* служат повышение эффективности антигеликобактерной терапии и снижение частоты возникновения нежелательных явлений при таком лечении.

2. Некоторые одноштаммовые, а также мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики улучшают результаты эрадикации *H. pylori*, снижают частоту возникновения нежелательных явлений, предотвращают развитие диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков. Активность пробиотика в составе эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* определяется конкретным бактериальным штаммом.

3. *L. reuteri* DSMZ17648 благодаря адгезивным молекулам, которые распознают поверхностные рецепторы *H. pylori*, способствует элиминации *H. pylori* со слизистой оболочки желудка.

4. Это свойство метабиотика на основе *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass™) позволяет рекомендовать использовать его при различных режимах эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* в качестве биологически активной добавки к пище.

5. Целесообразно продлить курс монотерапии Pylopass™ до 4 нед после окончания 10–14-дневного курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

6. Необходимо дальнейшее изучение эффективности комбинирования Pylopass™ с различными режимами эрадикационной терапии *H. pylori*, в том числе в мультицентровых РКИ, для оценки оптимальных сочетаний с антибиотиками, продолжительности терапии, частоты возникновения нежелательных явлений.

7. Достижение эрадикации *H. pylori* в должном проценте случаев при монотерапии пробиотическими и метабиотическими продуктами не доказано. Значение монотерапии Pylopass™ при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Заседание Экспертного совета было проведено при поддержке АО «Нижфарм».

Conflict of interests. The advisory council was supported by JSC «Nizhpharm».

Список литературы / References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
2. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics <http://www.worldgastroenterology.org>
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шен-тулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Коро-чанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(1):55-70 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R. S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(1):55-70].
4. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. Exp Ther Med 2015; 9:707-16.
5. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:155-68.
6. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. J Clin Gastroenterol 2013; 47:25-32.
7. Zhang M-M., Qian W., Qin Y-Y. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2015; 21:4345-57.
8. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2013; 105:445-53.
9. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. World J Gastroenterol 2014; 20:18013-21.
10. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. PloS One 2014;9(11): e111030.
11. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. United Eur Gastroenterol J 2016;4(4):546-61.
12. McFarland L.V., Malfertheiner P., Huang Y. et al. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of adverse events. World J Meta-anal 2015; 3:97-117.
13. Tyagi A.K., Prasad S. Commentary: Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. Front Microbiol 2015;6:433.
14. Delgado S. et al. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. Front Microbiol 2014; 5: 766.
15. Mehling H., Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. Nutrients 2013;5(8):3062-73. doi: 10.3390/nu5083062.
16. Holz C. et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. Probiot Antimicrob Proteins 2015;7(2):91-100.
17. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерику С.Г., Янова О.Б. и др. Эффективность и безопасность *L. reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. Леч врач 2016; 5:1-6 [Bordin D.S., Voynovan I.N., Khomeriki S.G., Yanova O.B. et al. Efficacy and safety of *L. reuteri* DSMZ17648 in *Helicobacter pylori*-infected patients without absolute indications for eradication therapy. Lech vrach 2016; 5:1-6].
18. Ивашкин В.Т., Никитина Е.И., Степанов Е.В., Понуровский Я.Я., Селиванов Ю.Г. ¹³C-уреазный дыхательный тест на основе лазерной спектроскопии: клиническая апробация. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(2):53-60 [Ivashkin V.T., Nikitina Ye.I., Stepanov Ye.V., Ponurovsky Ya.Ya., Selivanov Yu.G. ¹³C-urea laser spectroscopy-based breath test: clinical approbation. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 1999; 9(2):53-60].
19. Никитина Е.И. Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* и лечение хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита: Автореф. дис. ... канд мед. наук. М.; 1999. 23 с. [Nikitina Ye.I. Diagnostics of clickable compiler infection and treatment of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Author's abstract. MD degree thesis. M.; 1999. 23 p.].
20. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Антонов П.В., Егорова М.Б., Горбунов Е.Ф., Дмитриенко М.А. Инновационный подход в терапии инфекции *H. pylori* у детей. Рус мед журн 2015; 22:2-3 [Parolova N.I., Korniyenko Ye.A., Antonov P.V., Yegorova M.B., Gorbunov E.F., Dmitriyenko M.A. Novel approach for *H. pylori* infection treatment in pediatrics. Rus med zhurn 2015; 22:2-3].
21. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? Русмеджурн2016: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_v_eradikacionnoy_terapii_NRassociirovannyh_zabolevaniy_Vyход_za_ramki_standartov/#ixzz58a4nngA [Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Menaker I.O. Evolution in eradication therapy for Hp-associated diseases. Going beyond the standard frameworks? Rus med zhurn 2016: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_v_eradikacionnoy_terapii_NRassociirovannyh_zabolevaniy_Vyход_za_ramki_standartov/#ixzz58a4nngA]

Эпидемиология и морфология злокачественных опухолей пищеварительного тракта в Кабардино-Балкарской Республике за 25-летний период

А.А. Тхакахов

ГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Кафедра гистологии и патологической анатомии Медицинского института, г. Грозный, Чеченская Республика, Российская Федерация

Epidemiology and morphology of malignant gastrointestinal tumors in Kabardino-Balkarian Republic for 25 years

A.A. Tkhakakhov

Histology and Anatomical Pathology department of medical institute, Chechen State University, Grozny, Chechen Republic, Russian Federation

Цель исследования. Изучить динамику заболеваемости карциномами различных отделов пищеварительного тракта в Кабардино-Балкарской Республике за 25-летний период, сравнить с российскими и мировыми эпидемиологическими показателями.

Материал и методы. Изучены и статистически обработаны годовые отчёты ГУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики за 1990, 1995, 2000, 2005, 2009–2014 гг., а также архивный биопсийный и послеоперационный материал ГУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики за 2009–2012 гг. Рассчитаны интенсивные (грубые) значения по полу и возрасту, среднегодовые темпы прироста показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта, пищевода, желудка и толстой кишки.

Результаты. В Кабардино-Балкарской Республике в отличие от российских и мировых показателей отмечается уменьшение частоты развития рака полости рта и ротоглотки и особенно (более чем в 2

Aim of investigation. To study dynamics of morbidity gastrointestinal tumors in Kabardino-Balkar Republic for 25-year period, to compare to the Russian and world wide epidemiological data.

Material and methods. Annual reports of oncological dispensary of Kabardino-Balkar Republic Ministry of healthcare for 1990, 1995, 2000, 2005, 2009–2014, along with archive of biopsies and postoperative specimen of Bureau of pathology for 2009–2012 are studied and statistically analyzed. Intensive (raw) scores for gender and age, annual average gain rates of oral, esophageal, stomach and colonic neoplasms incidence rate were calculated.

Results. In Kabardino-Balkar Republic in contrast to all-Russia and world data decrease in oral and oropharyngeal and especially (more than double) esophageal cancer was noted. Decrease in incidence of colorectal cancer and growth — of the stomach cancer in Kabardino-Balkar Republic correspond to similar trends in other regions, but exceed them in rates. Incidence of oral and oropharyngeal cancer cases, stomach and colonic neoplasms in urban and lowland population is

Тхакахов Альмир Ахметович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и патологической анатомии Медицинского института ГБОУ ВО «Чеченский государственный университет».

Контактная информация: thakahov@mail.ru; 360051, г. Нальчик, ул. Пушкина, д. 56, кв. 48

Tkhakakhov Almir A. — MD, lecturer, histology and anatomical pathology department of medical institute of Chechen state university. Control information: thakahov@mail.ru; 360051, Pushkin St., 56, quarter 48, Nalchik, Russia.

Поступила: 24.06.2016 / Received: 24.06.2016

раза) рака пищевода. Наблюдаемые в Кабардино-Балкарской Республике увеличение заболеваемости карциномой толстой кишки и уменьшение частоты развития рака желудка соответствуют этим тенденциям в других регионах, но по темпам превосходят их. И если заболеваемость раком полости рта, ротоглотки, желудка и толстой кишки среди горожан и жителей равнинных областей выше (в 1,4–2 раза), чем среди населения сельских и горных районов, то в случае с карциномой пищевода, наоборот, распространенность ее больше в горной местности (почти в 2 раза) и в городах, и в сёлах.

Выводы. Установление эпидемиологических и морфологических особенностей злокачественных опухолей дает возможность клиницистам применять эффективные меры для ранней диагностики и результативного лечения, а управленческим органам системы здравоохранения разрабатывать действенные мероприятия по их профилактике.

Ключевые слова: эпидемиология, морфология, рак, пищеварительный тракт, Кабардино-Балкарская Республика.

higher (1.4–2 times) as compared to rural and mountainous population, while for esophageal carcinoma, on the contrary, the prevalence is higher in the mountain part (almost double) both for the town and country population.

Conclusions. Establishment of epidemiologic and morphological features of malignant tumors gives clinicians a chance to take effective measures for early diagnostics and effective treatment, whereas healthcare administration may develop prophylactic actions.

Key words: epidemiology, morphology, cancer, digestive tract, Kabardino-Balkar Republic.

Для цитирования: Тхакахов А.А. Эпидемиология и морфология злокачественных опухолей пищеварительного тракта в Кабардино-Балкарской Республике за 25-летний период. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):39-44

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-39-44

For citation: Tkhakakhov A.A. Epidemiology and morphology of malignant gastrointestinal tumors in Kabardino-Balkarian Republic for 25 years. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):39-44

DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-39-44

Введение

Возникновение опухолевых мутаций в 70–90% случаев обусловлено воздействием вредоносных факторов внешней среды [1]. Вследствие этого пищеварительный тракт, на протяжении всей жизни человека постоянно подвергающийся неблагоприятному влиянию экзогенных повреждающих агентов, так называемых коканцерогенов и промоторов неопластического процесса, является одной из основных мишеней для канцерогенных веществ. Физические и химические свойства пищи, наличие в ней токсинов искусственного и природного происхождения (пищевые добавки, консерванты и стабилизаторы, алкоголь, элементы табачного дыма в заглатываемой слюне, оральные лекарственные средства), продукты метаболизма инфекционной аутофлоры, собственные метаболиты (пищеварительные соки, азотистые шлаки) вызывают местные воспалительные, деструктивные, склеротические процессы, которые в свою очередь инициируют развитие факультативных и облигатных предраковых изменений эпителия слизистой оболочки пищеварительной трубки с последующей трансформацией в злокачественные новообразования [2–4].

Актуальность проблемы развития злокачественных неопластических процессов в пищеварительном

тракте как важной медико-социальной проблемы не вызывает сомнений. Однако ранее в специальной научной литературе приводили данные изолированно, по отделам пищеварительного тракта, только в отдельные годы, в отдельных странах, не показывая картины в целом (эпидемиологию, динамику прироста-убыли и пр.) и больше внимания уделяя показателям в структуре смертности. Целенаправленных исследований для определения различий в показателях частоты развития онкологической патологии в зависимости от природных географических зон проживания больных (города или сельская местность) не проводили. В связи с этим мы поставили **цель** — выявить тенденции в структуре заболеваемости и распространенности злокачественных опухолей различных отделов пищеварительного тракта, изучить их гистологические характеристики, гендерные различия, возрастные особенности больных за 25-летний период (1990–2014 гг.) среди жителей Кабардино-Балкарской Республики.

Согласно данным литературы, заболеваемость злокачественными эпителиальными опухолями слизистой оболочки полости рта и глотки в течение многих десятилетий во всем мире увеличивается [5–7]. Если в 1970 г. в РФ число больных с этой патологией было 1–2,5 на 100 тыс. населения, то

Распределение по полу заболеваемости злокачественными опухолями отделов пищеварительного тракта на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике за 1990–2014 гг.

Gender-related distribution of incidence of gastrointestinal malignant tumors per 100 thousand population in Kabardino-Balkar Republic for 1990–2014

Локализация опухоли Tumor location	Пол Gender	1995 г. 1995	2000 г. 2000	2005 г. 2005	2010 г. 2010	2014 г. 2014
Полость рта и ротоглотка Oral cavity and oropharynx	Муж. Males	3,9 3.9	8,1 8.1	7,9 7.9	9,1 9.1	8,2 8.2
	Жен. Females	1,4 1.4	1,4 1.4	1,5 1.5	2,9 2.9	3,5 3.5
Пищевод Esophagus	Муж. Males	1,5	1,9	3,6	4,6	3,2
	Жен. Females	1 1	2,4 2.4	0,8 0.8	0,8 0.8	0,7 0.7
Желудок Stomach	Муж. Males	11,8 11.8	17,3 17.3	16,4 16.4	17,7 17.7	14,9 14.9
	Жен. Females	6,1 6.1	12,3 12.3	11,7 11.7	8,8 8.8	10,3 10.3
Толстая кишка Colon	Муж. Males	7 7	15,1 15.1	16,4 16.4	17 17	24,2 24.2
	Жен. Females	9 9	7,4 7.4	18,8 18.8	22,9 22.9	23,4 23.4

в конце 90-х годов — 5–7 [5], а в 2006 г. — 12,5 среди мужчин и 2,9 среди женщин [7]. За период 1998–2013 гг. прирост заболеваемости в РФ составил 13,1% [8], при этом у большинства больных опухоли возникают в возрасте после 50 лет, у мужчин в несколько раз чаще. Частота развития карциномы пищевода незначительно снижается: за период 1998–2013 гг. на 13,3% [8], в 2007 г. она составила 3,2 на 100 тыс. населения (6,7 среди мужчин и 1,0 среди женщин) [7]. Преобладающая гистологическая форма карцином полости рта, глотки и пищевода — плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения [9].

По не совсем понятным причинам заболеваемость раком желудка с 60-х годов XX века почти во всём мире постепенно снижается, тем не менее рак желудка стабильно остается на 2–4-м месте по частоте развития среди всех злокачественных опухолей. В СССР заболеваемость раком желудка составляла 36,9 больных на 100 тыс. населения [Напалков Н.П., Мирабишвили В.М., 1980], обычно заболевание развивалось у пожилых людей, в 2 раза чаще у мужчин. С 1998 по 2013 г. заболеваемость раком этой локализации снизилась на 33,7% [8]. В последнее время в РФ наиболее высокими темпами увеличивается заболеваемость раком толстой кишки. Так, для ободочной кишки прирост составил до 3% в год [7], а абсолютное число заболевших с 2004 по 2009 г. увеличилось на 11,3% при локализации рака в ободочной кишке и на 9,9% — в прямой [10]. По микроскопическому строению и рак желудка, и рак толстой кишки является аденокарциномой у подавляющего большинства больных [9].

Материал и методы исследования

Территориальной особенностью региона являясь наличие множества географических ландшафтов — от степных районов до зон вечной мерзлоты. В исследовании изучали и сравнивали эпидемиологические показатели в горных районах республики (Эльбрусский, Черекский, Зольский) и равнинных (Терский, Прохладненский, Майский), а также в трёх наиболее крупных городах (Нальчик, Прохладный, Баксан) и на остальной территории. Численность населения Кабардино-Балкарской Республики в эти годы колебалась от 860 тыс. до 900 тыс. человек (мужчин 368,5–420,3 тыс., женщин 413,3–477,6 тыс.). Материалом для исследования послужили годовые отчёты ГУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики (ГУЗ «ОД» МЗ Кабардино-Балкарской Республики) за 1990, 1995, 2000, 2005, 2009–2014 гг., а также архивный биопсийный и послеоперационный материал ГУЗ «Патологоанатомическое бюро» МЗ Кабардино-Балкарской Республики (ГУЗ «ПАБ» МЗ Кабардино-Балкарской Республики) за 2009–2012 гг. Рассчитаны интенсивные (грубые) значения по полу и возрасту, среднегодовые темпы прироста показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта, пищевода, желудка и толстой кишки.

Результаты исследования

В совокупности доля злокачественных опухолей всех отделов пищеварительной трубки (ротовая полость, глотка, желудок, толстая кишка) в Кабардино-Балкарской Республике за 2010–

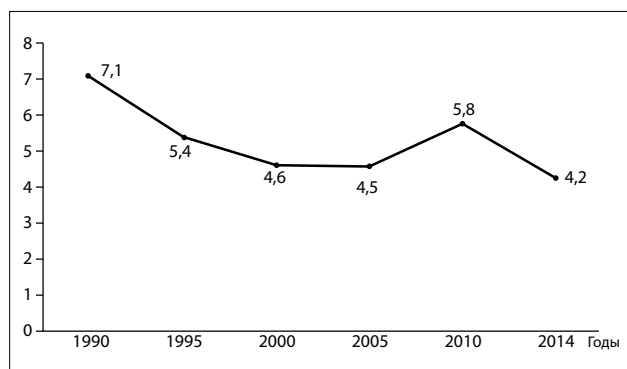


Рис. 1. Заболеваемость раком полости рта и ротоглотки на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике в 1990–2014 гг.

Fig. 1. Incidence of oral and oropharyngeal cancer cases per 100 thousand of population in Kabardino-Balkar Republic in 1990–2014

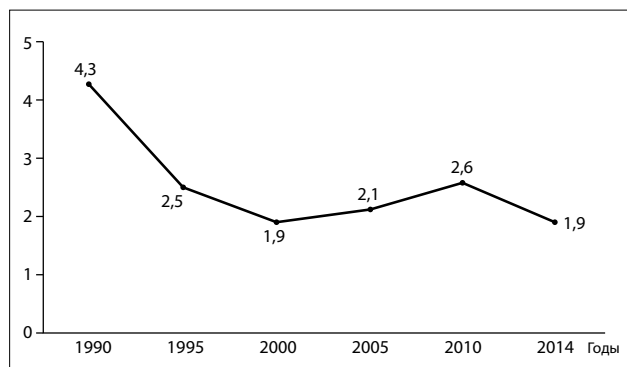


Рис. 2. Заболеваемость раком пищевода на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике в 1990–2014 гг.

Fig. 2. Incidence of esophageal cancer cases per 100 thousand of population in Kabardino-Balkar Republic in 1990–2014

2014 гг. составила 16,4% от всех впервые диагностированных злокачественных новообразований.

Рак полости рта и ротоглотки. Количество впервые выявленных больных с этой патологией в общей популяции населения Кабардино-Балкарской Республики имеет тенденцию к уменьшению (рис. 1), но при расчете показателя по полу установлено его увеличение. По данным за 1990–2014 гг., у мужчин эту патологию диагностировали в 3 раза чаще (таблица). При этом доля больных моложе 50 лет составила 14,3%, а наибольшее число больных оказалось в возрастных группах 50–59 лет (39,3%) и 60–69 лет (1/3 пациентов). В равнинных районах региона число впервые выявленных больных с карциномой данной локализации за период 2010–2014 гг. почти в 2 раза превышало этот показатель в горных и предгорных районах Кабардино-Балкарской Республики (6,1 и 3,4 на 100 тыс. населения соответственно), а в городах число таких больных было в 1,4 раза больше, чем в сельской местности.

В условиях ГУЗ «ПАБ» МЗ Кабардино-Балкарской Республики всего за 2011–2012 гг. произведено 84 микроскопических исследования биопсийного и послеоперационного материала, полученного от больных со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки. Почти все (94%) опухоли по гистологическому строению представляли собой плоскоклеточную карциному с ороговением и без такового, единичными были случаи выявления аденокарцином малых и околоушной слюнных желёз, недифференцированного (анapластического) рака, цилиндромы, ангиосаркомы.

Рак пищевода. Заболеваемость раком пищевода в регионе за 25-летний период снизилась более чем в 2 раза (рис. 2), при этом если среди женщин заболеваемость уменьшилась на 30% (см. таблицу), то среди мужчин она увеличилась на 113,3%. При этом ни одного больного моложе 50 лет не зарегистрировано, а наиболее часто болезнь диагностировали в возрастных группах 50–59 лет (38,7%) и 70 лет и более (41,9%). Число впервые выявленных больных с карциномой пищевода среди жителей горных районов Кабардино-Балкарской Республики было почти в 2 раза больше, чем среди жителей равнинных местностей (1,9 и 1,0 на 100 тыс. населения соответственно), различий этого показателя среди городских жителей и сельского населения не установлено.

По поводу злокачественных опухолей пищевода в условиях ГУЗ «ПАБ» МЗ Кабардино-Балкарской Республики за 2011–2012 гг. произведено 34 микроскопических исследования биопсийного и послеоперационного материала. В подавляющем большинстве наблюдений (78,1%) по гистологическому строению они представляли собой плоскоклеточную карциному с ороговением и без такового, редко выявляли аденокарциному различного уровня блока дифференцировки (15,6%) и недифференцированный (анapластический) рак (6,3%).

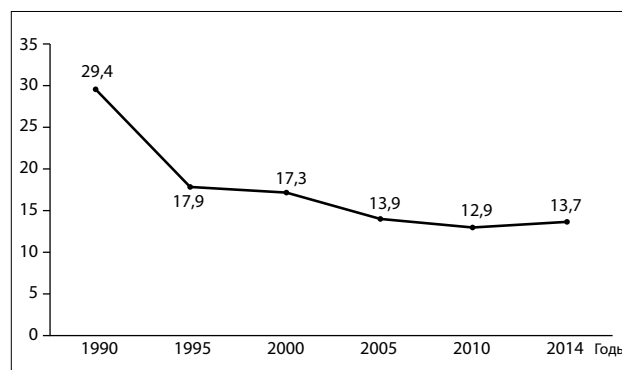


Рис. 3. Заболеваемость раком желудка на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике в 1990–2014 гг.

Fig. 3. Incidence of stomach cancer cases per 100 thousand of population in Kabardino-Balkar Republic in 1990–2014

Рак желудка. Число заболевших раком желудка в регионе за 25-летний период уменьшилось более чем в 2 раза (рис. 3), однако при расчетах отдельно по полу установлено повышение заболеваемости: среди мужчин на 26,4%, среди женщин на 68,9% (см. таблицу). При этом возраст более половины (52,3%) больных был 70 лет и более, доля заболевших в возрасте 60–69 лет составила 22%, 50–59 лет — 19%. Только 6,5% пациентов были моложе 50 лет. Заболеваемость среди жителей равнинных районов Кабардино-Балкарской Республики в 1,5 раза превышала таковую в горных местностях (17,6 и 11,8 на 100 тыс. населения соответственно), точно так же заболеваемость среди горожан была выше, чем среди жителей сельской местности.

В условиях ГУЗ «ПАБ» МЗ Кабардино-Балкарской Республики всего за 2011–2012 гг. произведено 172 микроскопических исследования биопсийного и послеоперационного материала, полученного от больных со злокачественными опухолями желудка. У подавляющего большинства (97%) по гистологическому строению они представляли собой аденокарциному различной степени дифференцировки, у небольшого числа (6,3%) больных выявлены плоскоклеточная карцинома с ороговением и без такового (15,6%) и недифференцированный (анapластический) рак.

Рак толстой кишки. Количество больных с этой патологией в регионе за 25 лет увеличилось в 1,7 раза (рис. 4), при этом прирост заболеваемости среди мужчин составил 245,7%, среди женщин — 160% (см. таблицу). В отличие от других регионов, где увеличивается частота развития преимущественно рака сигмовидной кишки, в Кабардино-Балкарской Республике повышение заболеваемости карциномой ободочной и прямой кишки происходит более равномерно. При этом большинство (42%) больных находилось в возрасте 70 лет и более, доля заболевших в 60–69 лет составила 26,7%, 50–59 лет — 22%, только 9,6% пациентов были моложе 50 лет. Заболеваемость среди жителей равнинных районов Кабардино-Балкарской Республики в 1,5 раза превышала таковую в горных местностях (17,6 и 11,8 на 100 тыс. населения соответственно). В наиболее крупных городах частота развития болезни в 2 выше, чем в сельской местности, что соответствует общемировым показателям.

В условиях ГУЗ «ПАБ» МЗ Кабардино-Балкарской Республики всего за 2011–2012 гг. было произведено 348 микроскопических исследований биопсийного и послеоперационного материала, полученного от больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки. Подавляющее большинство (96,3%) из них по гистологическому строению представляли собой аденокарциному различной степени дифференцировки, в единичных

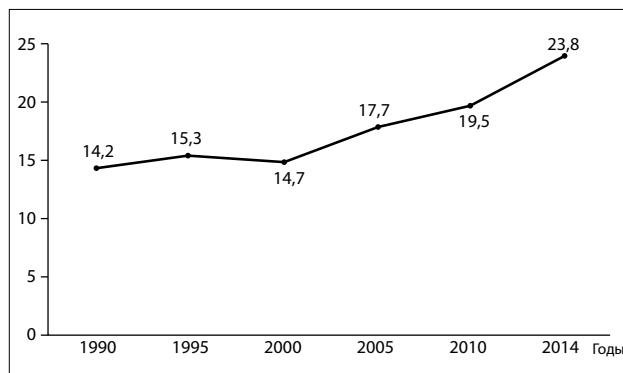


Рис. 4. Заболеваемость раком толстой кишки на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике в 1995–2014 гг.

Fig. 4. Incidence of colorectal cancer cases per 100 thousand of population in Kabardino-Balkar Republic in 1995–2014

случаях — неходжкинскую лимфому, карциноид, меланому, плоскоклеточный неороговевающий рак.

Выводы

Таким образом, в Кабардино-Балкарской Республике происходит уменьшение заболеваемости раком полости рта и ротоглотки и особенно (более чем в 2 раза) пищевода. Наблюдаемые в Кабардино-Балкарской Республике увеличение частоты развития карциномы толстой кишки и уменьшение числа вновь выявленных больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка соответствуют динамическим тенденциям в других регионах, но по темпам значительно превосходят их. Заболеваемость раком полости рта, ротоглотки, желудка и толстой кишки среди жителей равнинных областей Кабардино-Балкарской Республики в 1,5–2 раза выше, чем среди населения горных районов, но в отношении карциномы пищевода картина противоположная. Число впервые выявленных больных со злокачественными эпителиальными опухолями полости рта, ротоглотки, желудка и толстой кишки среди городского населения в 1,4–2 раза больше, чем среди сельского, за исключением рака пищевода, который выявляли с одинаковой частотой.

Знание гистологического строения злокачественных новообразований органов пищеварительного тракта позволяет прогнозировать их клиническое течение и напрямую определяет тактику лечения. Высокая частота развития злокачественных опухолей данной локализации обуславливает необходимость разработки эффективных методов их ранней диагностики, способов устранения факторов, предрасполагающих к развитию этих новообразований, действенных профилактических и лечебных мероприятий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun Y. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2016; 529:43-7.
2. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. М.: МИА; 2003. 208 с. [Gantsev Sh.H., Khusnutdinov Sh.M. Pathology and morphological characteristics of neoplastic proliferation. M.: MIA; 2003. 208 p. (In Russ.)].
3. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК; 2004. 224 с. [Anichkov N.M., Kvetnoy I.M., Kononov S.S. Biology of neoplastic proliferation (molecular and medical aspects). SPb.: Prime-EVROZNAK; 2004. 224 p. (In Russ.)].
4. Профилактика злокачественных опухолей / Под ред. А.И. Сереброва и С.А. Холдина. М.: Медицина; 1974. 294 с. [Prevention of malignant neoplasms / ed.: A.I. Serebrov and S.A. Kholdin. M.: Medicine; 1974. 294 p. (In Russ.)].
5. Шаргородский А.Г., Руцкий Н.Ф. Доброкачественные и злокачественные опухоли мягких тканей и костей лица. М.: ВУНМИЦ; 1999. 140 с. [Shargorodsky A.G., Rutsky N.F. Benign and malignant neoplasms of soft tissues and bones of the face. M.: VUNMTs; 1999. 140 p. (In Russ.)].
6. Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002. 960 с. [Pathology: manual / ed.: M.A. Paltsev, V.S. Paukov, E.G. Ulumbekov. M.: GEOTAR; 2002. 960 p. (In Russ.)].
7. Клиническая онкология / Под ред. П.Г. Брюсова, П.Н. Зубарева. СПб.: СпецЛит; 2012. 455 с. [Clinical oncology / Under the editorship of P.G. Bryusov, P.N. Zubarev. SPb.: SpecLit; 2012. 455 p. (In Russ.)].
8. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014; 2(5):5-10 [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinsky V.V., Gretsova O.P. Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. *Oncologia*. 2014; 2(5):5-10 (In Russ.)].
9. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина; 2005 [Paltsev M.A., Anichkov N.M. Atlas of histology of human neoplasms. M.: Medicine; 2005 (In Russ.)].
10. Гарин А.М. Значимый прогресс в решении проблемы рака толстой кишки. Злокачественные опухоли 2012;2(2):45-7 [Garin A.M. Significant progress in a solution of colon cancer issues. *Zlokachestvennye opukholi* 2012;2(2):45-7 (In Russ.)].

Особенности диагностики и лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта

Н.И. Богомолов¹, Т.В. Бурдинская², М.А. Гончарова³,
А.Г. Гончаров¹, Н.Н. Томских¹

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Чита, Российская Федерация

²ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», г. Чита, Российская Федерация

³ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» Минздрава Забайкальского края,
г. Чита, Российская Федерация

Features of diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors

N. I. Bogomolov¹, T.V. Burdinskaya², M.A. Goncharova³, A.G. Goncharov¹, N.N. Tomskikh¹

¹ Chita state medical academy, Chita, Russian Federation

² Transbaykal Regional Oncologic Dispensary, Chita, Russian Federation

³ Transbaykal Regional Pathological Bureau, Chita, Russian Federation

Цель исследования. Представить анализ данных больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) в ретроспективном исследовании, проведенном в клиниках г. Читы и ЦРБ Забайкальского края.

Материал и методы. Проанализированы данные 116 больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта по материалам клиник г. Читы

Aim of investigation. To analyze the data of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the retrospective study that was carried out in hospitals of Chita and central regional hospital of Transbaykal region.

Material and methods. In original study overall 116 patients with stromal tumors of gastrointestinal tract according to the records of Chita and Transbaikal Regional pathological bureau were analyzed.

Богомолов Николай Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Контактная информация: mangutonon@yandex.ru; 672090 г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Bogomolov Nikolay I. — MD, PhD, professor, chair of anatomy with the course of operational surgery and topographical anatomy, «Chita state medical academy». Contact information: mangutonon@yandex.ru; 672090 Chita, Gorky St., 39a

Бурдинская Татьяна Викторовна — заведующая патологоанатомическим отделением ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер». Контактная информация: ood_chita@rambler.ru; 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 104

Burdinskaya Tatyana V. — head of pathology department, Transbaykal regional oncologic dispensary. Contact information: ood_chita@rambler.ru; 672027, Chita, Leningradskaya St., 104

Гончарова Марина Александровна — заведующая отделением общей и инфекционной патологии ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» Минздрава Забайкальского края.

Контактная информация: M. Goncharova14@mail.ru; 672000, г. Чита, ул. Матвеева, д. 64

Goncharova Marina A. — head of department of internal and infectious diseases, Transbaykal regional bureau of pathology. Contact information: m.goncharova14@mail.ru ; 672000, Chita, Matveyeva St., 64

Гончаров Андрей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Контактная информация: Genuinandros@yandex.ru; 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Goncharov Andrey G. — MD, lecturer, head of the course of operational surgery and topographical anatomy, «Chita state medical academy». Contact information: genuinandros@yandex.ru; 672090, Chita, Gorky St., 39a

Томских Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Контактная информация: Tomskihnata@gmail.com; 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Tomskikh Natalya N. — MD assistant professor, chair of surgery, hospital course, «Chita state medical academy». Contact information: tomskihntata@gmail.com; 672090, Chita, Gorky St., 39a

Поступила: 13.12.2017 / Received: 13.12.2017

и Забайкальского краевого патологоанатомического бюро.

Результаты. У 9 (7,7%) больных опухоль локализовалась в пищеводе, у 69 (59,4%) — в желудке, у 3 (2,5%) — в двенадцатиперстной кишке, у 16 (13,7%) — в тощей и подвздошной, у 10 (8,6%) — в ободочной, у 3 (2,5%) — в прямой кишке. В забрюшинном пространстве ГИСО располагалась у 3 (2,5%) больных, в поджелудочной железе — у 2 (1,7%), в печени — у одного (0,8%) больного. Опухоль осложнилась желудочно-кишечным кровотечением у 51 (44,8%) пациента, у 3 (2,5%) оно было фатальным. Больным выполнены органосохраняющие операции без лимфаденэктомии. В отдалённом периоде после операции от метастазов опухоли умер один больной, у 7 больных ГИСО выявлена на вскрытии. Таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ проведена 14 больным. При гистологическом исследовании опухолей смешанный тип установлен у 8,62% больных, в остальных примерно в равном соотношении (46,4 и 44,8%) выявлены веретенчатый и эпителиоидно-клеточный типы. Экзоорганный рост опухоли, особенно желудочной локализации, нередко приводил к ошибкам в диагностике, когда ГИСО принимали за псевдокисту поджелудочной железы, лейомиому, шванному и другие опухоли.

Выводы. ГИСО может развиваться на всём протяжении пищеварительного тракта, характеризуется экзоорганным ростом у большинства пациентов, редко наблюдается внутрипросветный рост опухоли на ножке. Кровотечение из опухоли — наиболее часто возникающее осложнение, которое может быть фатальным.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, диагностика, хирургическое и медикаментозное лечение.

Results. Nine (7,7%) patients had tumor location in the esophagus, 69 (59,4%) — in the stomach, 3 (2,5%) — in duodenum, 16 (13,7%) — in jejunum and ileum, 10 (8,6%) — in the colon, 3 (2,5%) — in the rectum. Retroperitoneal location of the GIST was revealed in 3 (2,5%) patients, pancreatic — in 2 (1,7%), liver — in 1 (0,8%) patient. The tumor was complicated by development of gastro-intestinal bleeding in 51 (44,8%) patients, in 3 cases (2,5%) it was lethal. Patients underwent organ-preserving operations without lymphadenectomy. In the remote period after surgery one patient died due to tumor metastasis, in 7 patients GIST was primarily diagnosed at the autopsy. Targeted therapy by tyrosine kinase inhibitors was carried out for 14 patients. Histological investigation of tumors revealed the mixed type in 8,62% of patients, and approximately equal proportion for spindle-cell and epithelioid (46,4 and 44,8%) variants. Extraorgan tumor growth especially in the cases of gastric location, commonly led to diagnostic errors when GIST was misdiagnosed for pancreatic pseudocyst, leiomyoma, schwannoma and other tumors.

Conclusions. GIST can develop in any segment of gastrointestinal tract and features extraorgan growth in most of the patients, intraluminal growth of pedunculated tumor is rarely diagnosed. Bleeding from a tumor is the most frequent complication which can be lethal.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, diagnosis, surgical and pharmaceutical treatment.

Для цитирования: Богомолов Н.И., Бурдинская Т.В., Гончарова М.А., Гончаров А.Г., Томских Н.Н. Особенности диагностики и лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):45-53
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-45-53

For citation: Bogomolov N. I., Burdinskaya T.V., Goncharova M.A., Goncharov A.G., Tomskikh N.N. Features of diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):45-53
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-45-53

Вступление

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), образующиеся из мезенхимальных клеток, выделены как самостоятельная нозологическая единица, поскольку имеют отличительные биологические и клинические характеристики: происходят из тех же клеток-предшественников, что и интерстициальные мезенхимальные клетки Кахала, контролирующие перистальтику гладкомышечных структур, преимущественная локализация в желудке (у 60–70% больных), многообразие клинических проявлений, затруднения при диагностике из-за особенностей роста и локализации.

М.Т. Mazur и Н.В. Clark [1], выделившие и описавшие эти опухоли, дали им название, которое признано во всем мире. В 1998 г. гистогенез ГИСО уточнен в иммуногистохимических исследованиях: в опухолях обнаружена мутация гена *c-Kit*, характерного для интерстициальных мезенхимальных клеток Кахала. Экспрессию протоонкогена *c-Kit* в ГИСО выявляют иммуногистохимической реакцией с маркером CD117. Это позволило доказать особую природу ГИСО и внести их как отдельную нозологическую единицу в Международную классификацию опухолей [9, 10, 12].

ГИСО метастазируют преимущественно гематогенным путём, поэтому при хирургическом

лечении лимфаденэктомия не показана, равно как лучевая терапия и химиотерапия ввиду резистентности к ним.

Установлено, что частота выявления ГИСО на 1 млн населения колеблется в разных странах от 10 до 20. Так, в США ежегодно выявляют 5000–6000 новых случаев ГИСО, в России, по данным некоторых экспертов, ежегодно диагностируют около 2000 таких опухолей [5]. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–65 лет, гендерные различия отсутствуют.

Клинические проявления заболевания зависят от локализации опухоли и её размеров, патогномоничные симптомы не описаны. При бессимптомном течении ГИСО нередко обнаруживают случайно. Среди клинических признаков преобладают болевой синдром (30–40%), желудочно-кишечные кровотечения (30%), опухоль, пальпируемая в брюшной полости (38%), анорексия, уменьшение массы тела, тошнота, утомляемость и диспепсия. Из осложнений чаще наблюдаются кровотечение в просвет желудочно-кишечного тракта, реже — перфорация полого органа и кишечная непроходимость [5, 6].

Вопрос о предоперационной биопсии остаётся спорным, поскольку её выполнение сопряжено с возможностью кровотечения и диссеминации опухоли из-за нарушения её капсулы. Биопсию считают обоснованной лишь при подозрении на лимфому, при решении вопроса о проведении неоадьювантной терапии, особенно при неоперабельных новообразованиях, для подтверждения наличия метастазов, в ситуациях, когда результаты морфологического исследования имеют решающее значение при выборе тактики лечения больных с ГИСО [6].

На основании результатов исследований с использованием традиционных методов окрашивания выделены три гистологических типов ГИСО: веретенчатый, выявляемый у 70,1% больных, эпителиоидно-клеточный (у 8,9%) и смешанный (у 21%). Некоторые авторы дополнительно выделяют реже наблюдающиеся типы: перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный, онкоцитарный и др. [6].

ГИСО считают редким исключением в онкоморфологии, поскольку они требуют выявления конкретных геномных нарушений, доказывающих нозологическую специфичность процесса в виде мутации в домене гена *c-Kit*. «Типичный иммунотип клеток ГИСО — коэкспрессия CD117». Известны критерии злокачественности ГИСО: размер опухоли более 5 см; высокая клеточность; атипия ядер; наличие более 5 фигур митоза на 50 репрезентативных полей зрения при увеличении 400; индекс пролиферации по экспрессии Ki-67 более 10%; инвазия в сосуды; наличие очагов некроза. По системе FNCLCC выделяют три степени злокачественности ГИСО (Grade I, II, III).

Подобно саркомам, ГИСО в основном метастазируют гематогенным путём, до 90% — в печень. Возможны имплантационные метастазы по брюшине и сальнику, лимфатические узлы поражаются редко [1–11].

Окончательный диагноз ГИСО подтверждают результаты иммуногистохимических исследований. Методика с CD117 или KИТ протеин дают положительный результат в 95% случаев, а с CD34 — в 70%. *Гладкомышечный актин* (ГМА) даёт положительную реакцию в 40% случаев, а протеинкиназу С тета используют для идентификации KИТ-отрицательных ГИСО. Кроме этих методик, применяют выявление протеина S-100, ГМА и десмина [5, 6]. Таким образом, в настоящее время единственным методом диагностики ГИСО является иммуногистохимическое исследование.

Установлен основной патогенетический механизм развития ГИСО — мутации генов киназы: KИТ в 80–85% случаев и PDGFRA в 7%. Мутации приводят к существенной активации тирозинкиназы (KИТ или PDGFRA) в экзонах 9–18. Считают, что тип мутации определяет локализацию опухоли. Так, при мутации KИТ в экзоне 11 (дикий) опухоль локализуется в тонкой кишке, при мутации KИТ в экзоне 9 опухоль может развиваться не только в тощей и подвздошной, но и в *двенадцатиперстной кишке* (ДПК), а для образования опухоли в желудке необходима мутация PDGFRA в экзоне 18 и D842V. Важно оценить число митозов в полях зрения при большом увеличении. Если их число меньше 5 в 50 полях, то риск развития рецидива опухоли низкий [5].

Основной метод лечения при любой локализации опухоли — оперативное вмешательство. Из-за мягкой и хрупкой структуры ГИСО высок риск её разрыва и диссеминации, поэтому необходимо полностью удалить опухоль в пределах видимых здоровых тканей.

Осложняет ситуацию и ухудшает прогноз спонтанный разрыв капсулы опухоли и/или её распад в просвет кишки либо в свободную брюшную полость. ГИСО могут смещать окружающие их структуры и смежные органы, при этом инвазия в ткани наблюдается редко [5]. В случае необходимости допускается одновременная резекция нескольких органов единым блоком. Имеются сообщения об успешном использовании эндовидеохирургических методик удаления ГИСО с условием помещения их в контейнер после извлечения из полостей и ограничением размера для желудка до 5 см [12]. Пятилетняя выживаемость составляет 30–60%.

Лечебные учреждения США и других стран разработали стратификацию риска рецидива ГИСО, что позволяет планировать дальнейшие действия — проводить таргетную терапию, основу консервативного лечения, либо выполнить

повторную операцию, используя её на местах [13–15]. Иматиниб мезилат (Гливек) — первый препарат, созданный для адъювантной и неоадъювантной таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ, который при использовании в дозе 400–800 мг/сут способствует уменьшению массы опухолевой ткани, особенно при неоперабельных ГИСО, а у 92% таких больных появляется возможность хирургического удаления опухоли [6]. Кроме иматиниба, для терапии первой линии создан мазитиниб. При первичной или вторичной резистентности опухоли к иматинибу проводят терапию второй линии сунитинибом. Терапию третьей линии осуществляют нилотинибом. Для таргетной терапии также применимы сорафениб, ретаспимицин и другие препараты. Разработана тактика системной терапии метастатических ГИСО.

В ранее разработанных рекомендациях по тактике лечения была предусмотрена возможность наблюдения за больными с ГИСО размером 2 см и менее, а некоторые авторы рекомендуют называть их «опухоль с низким потенциалом злокачественности» [5]. Однако, принимая во внимание высокий потенциал злокачественности, в современных рекомендациях предусмотрено удаление всех ГИСО независимо от их размера.

Цель настоящего исследования — представить анализ ГИСО в ретроспективном исследовании, проведенном в клиниках г. Читы и ЦРБ Забайкальского края.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвовавших в исследовании клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обрабатывали клинический материал в виде данных из историй болезней, результатов визуализирующих, гистологических и иммуногистохимических исследований операционного и секционного биоматериала. Достоверность различий показателей оценивали по критерию Стьюдента.

Проведён ретро- и проспективный анализ историй болезни 116 больных, проходивших обследование и лечение в клиниках г. Читы и ЦРБ Забайкальского края, протоколов патологоанатомических исследований, результатов гистологических, иммуногистохимических исследований. У всех пациентов диагноз ГИСО подтверждён результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. С 2010 г. ведётся краевой регистр больных с ГИСО. Пациентам, посту-

павшим в плановом порядке, особенно в сложных для диагностики ситуациях, были проведены *компьютерная томография* (КТ) брюшной и грудной полостей (11), магнитно-резонансная томография (4), диагностическая лапароскопия (4). Всем больным выполняли эндоскопическое исследование верхнего и, по показаниям, нижнего отделов пищеварительного тракта, *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости, необходимые лабораторные исследования, у 9 человек определяли онкомаркеры.

Результаты исследования

Население Забайкальского края на 01.01.2017 г. составило 1068 486 человек. В исследование включены 116 пациентов в возрасте от 16 до 85 лет, мужчин было 44 (37,93±4,51%, возраст от 26 до 73 лет, средний возраст 67±6,1 года), женщин — 72 (62,07±4,51%, возраст от 16 до 85 лет, средний возраст 58±7,7 года). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о преобладании пациентов женского пола ($p < 0,05$).

За последние 14 лет (2003–2016 гг.) выявлены 102 больных с ГИСО с ежегодной регистрацией от 7 до 18 человек. Ежегодную заболеваемость оценить сложно, поскольку частота вскрытий умерших в лечебных учреждениях Забайкальского края составляет 75–80% без учёта судебно-медицинских исследований. С момента начала регистрации случаев развития ГИСО годовая выявляемость составила 9,8±3,08.

Данные о локализации опухолевого процесса в изученной группе представлены в таблице. Опухоли чаще локализовались в желудке (59,48±4,56%), при этом более 3/4 ГИСО располагались в его теле и дне. Большинство опухолей характеризовались экстраорганным типом роста, и только у 3 пациентов опухоль была на ножке и росла в просвет органа. Вторую позицию занимает брыжеечная часть тонкой кишки (13,79±3,20%), примерно в равном соотношении были поражены тощая и подвздошная кишка. В толстой кишке опухоль располагалась у 10 больных, закономерности по локализации не установлено. Четвёртым по частоте локализации ГИСО стал пищевод (7,76%), у всех 9 пациентов установлен подслизистый тип роста опухоли. По 3 наблюдения приходится на ДПК, прямую кишку и забрюшинное пространство. Отмечена редчайшая локализация ГИСО — в поджелудочной железе (2 больных) и печени (один больной). Предполагаем, что в этих случаях имела место гетеротопия гладкомышечных структур в эти паренхиматозные органы либо источником развития ГИСО послужили аналогичные элементы протоковых образований.

Риск метастазирования оценивали по уровню пролиферативной активности. Анализ материа-

Распределение больных в зависимости от локализации ГИСО

Patient distribution according to GIST location

Локализация ГИСО Location of GIST	Число больных Number of patients	
	абс. n	% %
Пищевод Esophagus	9	7,76±2,48
Желудок Stomach	69	59,48±4,56
ДПК Duodenum	3	2,59±1,47
Тонкая кишка Small intestine	16	13,79±3,20
Толстая кишка Colon	10	8,62±2,61
Прямая кишка Rectum	3	2,59±1,47
Забрюшинное пространство Retroperitoneum	3	2,59±1,47
Поджелудочная железа Pancreas	2	1,72±1,21
Печень Liver	1	0,86±0,86
Всего ... Total ...	116	100

ла показал, что при Ki-67 = 0–5 риск составил 65,96±6,91%, при Ki-67 = 5–10 – 6,36±3,56%, при Ki-67 = 10 и больше – 27,66±6,52%.

Желудочно-кишечное и/или внутриопухолевое (внутриканальное) кровотечение наблюдалось у 51 (43,97%) больного, в том числе в сочетании с перфорацией желудка – у одного (0,86%), инвагинацией опухоли желудка на ножке в ДПК – у одного (0,86%), обтурацией просвета тощей кишки – у 2 (1,72%) больных. Из 116 больных у 102 диагноз подтвержден маркером CD117(+), а у 14 – заключение сформулировано на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследований и дополнительно с CD34 и виметином. У 106 больных ГИСО диагностирована при исследовании операционного материала, у 6 (у 2 – опухоль пищевода, у 3 – желудка, у одного – тонкой кишки) – опухоль явилась находкой во время вскрытия при другой патологии (инфаркт миокарда, инсульт и др.), приведшей к смерти больных, и одна пациентка умерла от кровотечения из ГИСО в стационаре. У 3 (у 2 – опухоль желудка, у одного – толстой кишки) умерших это заболевание было основным, сопровождалось распадом опухоли (размером 6–7 см) и смертельным кишечным кровотечением, все больные умерли дома.

При гистологическом исследовании опухолей смешанный вариант выявлен у 10 (8,62±3,49%) больных, у остальных примерно в равном соотношении были веретенноклеточный (у 54 –

46,55±6,10%) и эпителиоидно-клеточный (у 52 – 44,83±6,05%) варианты.

Операции выполнены 106 пациентам. Поскольку роль энуклеации и эндоскопической резекции ГИСО в пределах слизистой оболочки неясна, мы отдавали предпочтение традиционным открытым хирургическим пособиям даже при локализации опухоли в пищеводе. У 6 больных произведены торакотомия и энуклеация опухоли пищевода, у 97 – лапаротомия, у 3 больных удалось удалить опухоль с использованием трансанального и промежностного доступов. Во время лапаротомии при желудочной локализации опухоли классическая резекция желудка произведена 2 пациентам (проксимальная – одному, дистальная – одному), у остальных 62 выполнено иссечение опухоли в пределах здоровых тканей. Всем 3 больным с опухолью в ДПК выполнены органосохраняющие операции с иссечением опухоли в пределах её границ. При локализации патологического процесса в брыжеечной части тонкой кишки у 11 пациентов выполнена её резекция с ГИСО по традиционным правилам с формированием первичного анастомоза, а у 3 – через формирование двустольной стомы.

Свищи закрывали через 2–3 мес. При локализации опухоли в толстой кишке у 6 пациентов выполнена гемиколэктомия (у 3 справа и у 3 слева), у одного – резекция поперечной ободочной кишки, у 3 – резецирована сигмовидная кишка; первичный анастомоз сформирован у 5 больных, двустольная колостома – у 2. Формирование межкишечных анастомозов осуществляли по оригинальной охраноспособной технологии (патент РФ № 2228149). При операциях на кишке с целью декомпрессии анастомоза использовали назоинтестинальную или трансанальную интубацию кишки «энтеральным зондом» (патент РФ № 2121376). При забрюшинной локализации опухоли у всех 3 больных удалось её мобилизовать и удалить с резекцией тощей кишки у одной больной. ГИСО в поджелудочной железе у 2 больных резецировали с её дистальной частью. При локализации опухоли в печени выполнена атипичная резекция органа с опухолью. В послеоперационном периоде осложнения развились у 11 (10,38%) больных, в основном это пожилые пациенты с анемией и нарушением пассажа по кишке до операции. В послеоперационном периоде случаев смерти больных не было.

Средний размер опухоли колебался от 1,6 до 29 см (M = 12,8±6,4 см), масса ГИСО с резецированным органом и/или в «чистом» виде составила от 4 до 1800 г (M = 607±74 г).

Приводим клиническое наблюдение, свидетельствующее о сложности диагностики ГИСО.

Больная К., 44 лет, доставлена в стационар в связи с желудочно-кишечным кровотечением,



Рис. 1. ГИСО желудка. Операционный материал
Fig. 1. GIST of the stomach. Resected specimen



Рис. 2. ГИСО желудка на разрезе. Операционный материал
Fig. 2. Cut surface of the stomach. Resected specimen

анемией. За год похудела на 6 кг. В анамнезе заболеваний желудка не было. При эндоскопии выявлено экстраорганный сдавление желудка, на малой кривизне выше угла имеется плоская язва диаметром до 1,5–2 см, покрытая сгустками крови. Выполнена аргонплазменная коагуляция источника кровотечения. Больная помещена

в отделение реанимации: бледная, в сознании, АД 100 и 60 мм рт. ст., ЧСС 110 в 1 мин, Нб 94 г/л, Ht 21%, СОЭ 32 мм/ч. Биохимические показатели без отклонений от нормы. При ректальном исследовании получено тёмное содержимое. Осмотрена гинекологом и кардиологом, которые не обнаружили «профильных» заболеваний. Назначена гемостатическая и противоязвенная терапия, включая переливание кровезаменителей и препаратов крови.

При УЗИ в эпигастральной области в проекции поджелудочной железы обнаружено опухолевидное образование диаметром 11 см. При КТ брюшной полости выявлена псевдокиста тела поджелудочной железы размером 10×12 см. На рентгенограмме грудной клетки изменений нет. После стабилизации состояния в рентгенооперационной выполнено чрескожное дренирование «кистозного образования» поджелудочной железы. По дренажу за 1 сут выделилось 460 мл крови.

Консилиум решил произвести больной операцию. Выполнена срединная лапаротомия, в сальниковой сумке пальпируется опухолевидное образование, смещаемое вместе с желудком. Сальниковая сумка вскрыта через желудочно-ободочную связку и малый сальник. Желудок мобилизован по малой кривизне пристеночно с элементами селективной ваготомии. Опухоль в капсуле, без затруднений отделилась от поджелудочной железы, имеет связь со стенкой желудка. Метастазы не обнаружены. Опухоль иссечена в пределах здоровых тканей. В сальниковую сумку установлен трубчатый дренаж. Макроскопическая картина опухоли: узловое образование массой 730 г в капсуле, на разрезе мягкой консистенции, «мозговой» плотности, с крупноочаговыми кровоизлияниями и множественными сформированными полостями, заполненными жидкой кровью и тёмными багровыми сгустками (рис. 1, 2).

Заключение по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований: стромальная опухоль желудка, веретенноклеточный тип, высокий (24%) индекс митотической активности (рис. 3–5).

Швы сняты на 12-е сутки. Нб 105 г/л. Выписана в удовлетворительном состоянии, направлена для проведения таргетной терапии в Краевой онкологический диспансер.

Таким образом, ГИСО у больной протекала скрыто, проявила себя уменьшением массы тела и желудочным кровотечением. Опухоль удалена радикально. Через 1 год пациентка уехала из региона.

В послеоперационном периоде химиотерапия проведена 2 больным, таргетная терапия иматинибом (Гливек) — 14.

В стационаре умерло 7 больных, у одной из них причиной смерти была ГИСО и её осложнения,

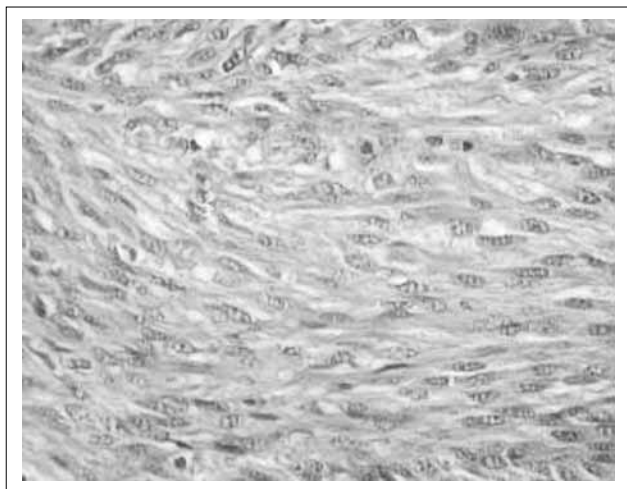


Рис. 3. Микрофото. ГИСО желудка, веретенноклеточный тип.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 3. Micro-photograph. GIST of the stomach spindle shape type.

Hematoxyline and eosine stain $\times 200$

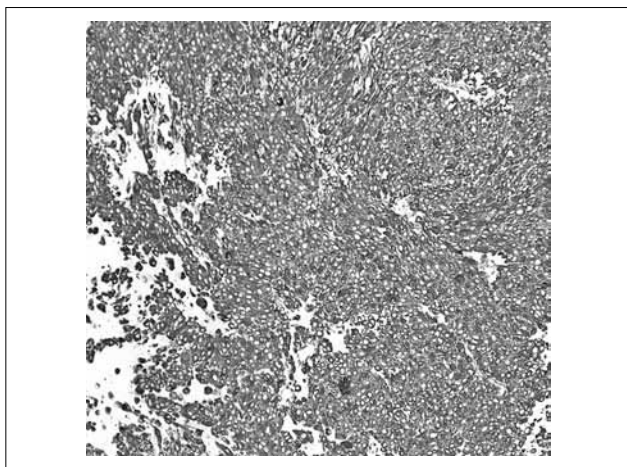


Рис. 4. Микрофото. ГИСО желудка. Экспрессия CD117. $\times 200$

Fig. 4. Microphotograph. GIST of the stomach. CD117 expression. $\times 200$

у 6 — заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, инсульт), а стромальная опухоль обнаружена на вскрытии. Дома умерло 3 больных от фатальных осложнений стромальных опухолей, обнаруженных на вскрытии. В отдаленном периоде (более 5 лет) умер один пациент от прогрессирования процесса, несмотря на радикальность операции (проксимальная резекция желудка) и проведение трёх курсов химиотерапии. В течение 1–5 лет после операции выживаемость удалось проследить только у 31 (29,24%) больного, что обусловлено демографической ситуацией в крае.

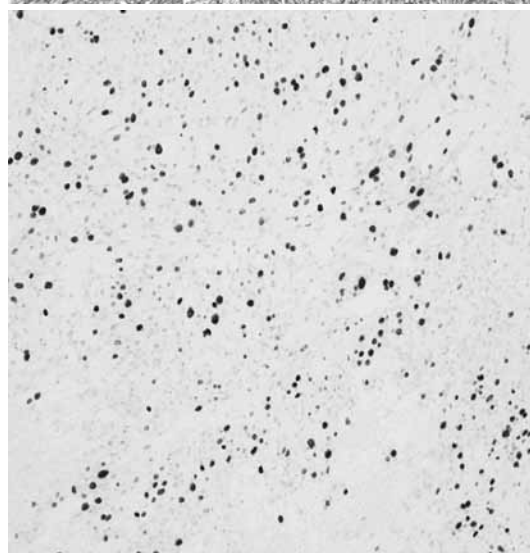
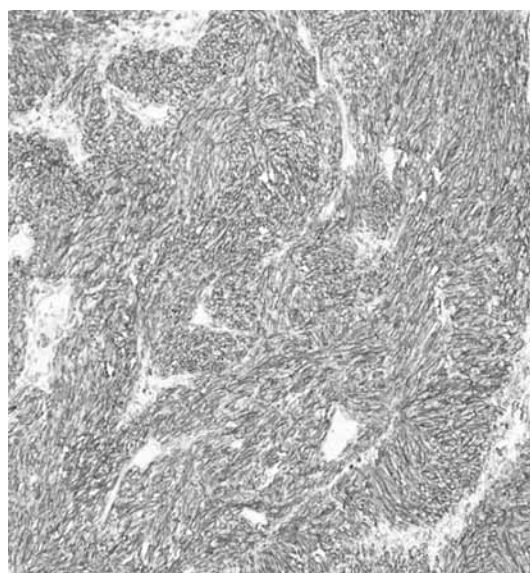


Рис. 5. Микрофото. ГИСО желудка. Экспрессия CD34 и экспрессия Ki-67 $>10\%$. $\times 200$

Fig. 5. Microphotograph. GIST of the stomach. Expression of CD34 and Ki-67 10%. $\times 200$

Заключение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что ГИСО может развиваться на всём протяжении пищеварительного тракта. Кроме экзоорганный роста опухоли, наблюдавшегося у большинства пациентов, у 3 больных мы отметили внутрипросветный рост опухоли на ножке. Кровотечение из опухоли — наиболее часто возникающее осложнение при данной патологии, у некоторых больных оно было фатальным, и их не успевали доставить в стационар. Экзоорганный рост опухоли, особенно желудочной локализации, нередко приводил к ошибкам в диагностике, когда ГИСО принимали за псев-

докисту поджелудочной железы и другие опухоли. Во время операции при тонкокишечной локализации опухоли часто наблюдали спонтанные разрывы капсулы ГИСО, что ухудшало прогноз.

Анализ материала свидетельствует о недостаточной осведомлённости клиницистов и врачей параклинических служб о ГИСО. В то же время очевидны эволюция взглядов хирургов, онкологов и патологоанатомов на редкие заболевания, в частности ГИСО, прогресс в их диагностике и лечении. Этому способствуют создание новых и развитие рутинных методик инструментальной визуализации, гистологической и особенно иммуногистохимической верификации процесса. ГИСО — сравнительно редко наблюдающаяся специфическая мезенхимальная опухоль пищеварительного тракта, для диагностики и лечения которой требуются специальные знания, её необходимо своевременно заподозрить и включить в диагностический процесс последнее средство — лапаротомию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-19.
2. Патологическая анатомия: Национальное руководство / Гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратянц. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1264 с. [Pathological anatomy: national manual/ed.: M.A. Paltsev, L.V. Kaktursky, O.V. Zayratyants. M.: GEOTAR-Media; 2011. 1264 p.].
3. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). Тверь: Триада; 2006. 40 с. // <http://www.triada.tver.ru> [Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Tver: Triada; 2006. 40 p. <http://www.triada.tver.ru>].
4. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the digestive system / Ed. Lyon; 2002. 314 p.
5. Халиков Д.Д., Ахметзянов Ф.Ш., Петров С.В. Клинико-морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Арх патол* 2017;79(4): 48-55 [Khalikov D.D., Akhmetzyanov F.Sh., Petrov S.V. Clinical and morphological features of gastrointestinal stromal tumors. *Arkh patol* 2017;79(4):48-55].
6. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Кармазановский Г.Г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (лекция). *Мед визуализация* 2007; 1:25-31 [Dubova Ye.A., Schegolev A.I., Mishnev O.D., Karmazanovsky G.G. Gastrointestinal stromal tumors (lecture). *Med vizualizatsiya* 2007; 1:25-31].
7. Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев В.А., Дубова Е.А., Яшина Н.И., Осипова Н.Ю., Степанова Ю.А., Солодина Е.Н. Значение предоперационной визуализации для выбора хирургической тактики при гастроинтестинальных стромальных опухолях двенадцатиперстной кишки. *Мед визуализация* 2007;2:34-43 [Yegorov V.I., Karmazanovsky G.G., Schegolev V.A., Dubova Ye.A., Yashina N. I., Osipova N.Yu., Stepanova Yu.A., Solodina Ye.N. The role of preoperative visualization for the choice of surgical approach for gastrointestinal stromal tumors of duodenum. *Med visualization* 2007; 2:34-43].
8. Егоров В.И., Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Степанова Ю.А., Солодина Е.Н., Дубова Е.А. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки. *Хирургия* 2007;10:66-72 [Yegorov V.I., Kubyshkin V.A., Vishnevsky V.A., Schegolev A.I., Karmazanovsky G.G., Yashina N. I., Stepanova Yu.A., Solodina Ye.N., Dubova Ye.A. Gastrointestinal stromal tumors of duodenum. *Khirurgiya* 2007; 10:66-72].
9. Кригер А.Г., Старков Ю.Г., Кармазановский Г.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Солодкий А.В., Ветшева Н.Н., Курушкина Н.А. Диагностика и тактика хирургического лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли. *Хирургия* 2014;1:15-20 [Kriger A.G., Starkov Yu.G., Karmazanovsky G.G., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Solodky A.V., Vetsheva N.N., Kurushkina N.A. Diagnostics and surgical tactics for gastrointestinal stromal tumor. *Khirurgiya* 2014; 1:15-20].
10. Маландин А.Г., Меркулов И.А., Иванов Ю.В., Пастухов А.И. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST): особенности диагностики и лечения. *Хирургия* 2012;3:32-41 [Malandin A.G., Merkulov I.A., Ivanov Yu.V., Pastukhov A.I. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): features of diagnosis and treatment. *Khirurgiya* 2012; 3:32-41].
11. Овчинников В.А., Абелевич А.И., Володин А.Н. и др. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинические маски, диагностика, лечение. *Хирургия* 2009; 7:63-5 [Ovchinnikov V.A., Abelevich A.I., Volodin A.N. et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical masks, diagnosis, treatment. *Khirurgiya* 2009; 7:63-5].
12. Кащенко В.А., Карачун А.М., Орлова Р.В. и др. Особенности хирургического подхода в лечении гастро-

Выводы

Комплексное обследование с использованием современных средств визуализации в специализированных центрах позволяет своевременно диагностировать или заподозрить ГИСО, до развития угрожающих жизни осложнений.

Своевременно выполненная операция — эффективный метод лечения ГИСО. Важно удалить опухоль в пределах здоровых тканей, не нарушив её капсулу и по возможности сохранив большую часть резецируемого органа без лимфодиссекции.

Необходима более широкая осведомлённость врачей о существовании такого типа опухолей, их локализации и особенностях лечения.

Согласно данным литературы и результатам собственных наблюдений, хирургическое лечение в сочетании с таргетной терапией антитирозинкиназами препаратами даёт благоприятный результат и значительно улучшает прогноз.

- интестинальных стромальных опухолей. Вестн хир 2017;176(2):22-7 [Kaschenko V.A., Karachun A.M., Orlova R.V. et al. Features of surgical approach in treatment of gastrointestinal stromal tumors. Vestn khir 2017; 176(2):22-7].
13. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н., Гончаров А.Г., Гончарова М.А., Голякова А.С. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО): опыт диагностики и лечения. Acta Biomed Scient 2017;2(6):52-8 [Bogomolov N.I., Pakholchuk P.P., Tomskikh N.N., Goncharov A.G., Goncharova M.A., Golyakova A.S. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience of diagnostics and treatment. Acta Biomed Scient 2017; 2(6):52-8].
14. Богомолов Н.И. Редкая причина гастродуоденального кровотечения. Забайкальск мед вестн 2006;2:57-8 [Bogomolov N.I. Rare course of gastroduodenal bleeding. Zabaykalsk med vestn 2006; 2:57-8].
15. Богомолов Н.И., Кузнецова И.А., Чарторижская Н.Н., Прохоров Н.Б., Пахольчук П.П., Орлов А.А., Мартиросян Г.Ч., Сеницын А.С., Скажутина Л.Н., Мусорина В.П., Курносов В.Д. GIST — гастроинтестинальные стромальные опухоли: опыт диагностики и лечения. Забайкальск мед вестн 2010;2:32-5 [Bogomolov N.I., Kuznetsova I.A., Chartorizhskaya N.N., Prokhorov N. B., Pakholchuk P.P., Orlov A.A., Martirosyan G. Ch., Sinityn A.S., Skazhutina L.N., Musorina V.P., Kurnosov V.D. GIST - gastrointestinal stromal tumors: experience of diagnosis and treatment. Zabaykalsk med vestn 2010; 2:32-5].

Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации

(Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования)

И.Л. Халиф¹, М.В. Шапина¹, А.О. Головенко¹, Е.А. Белоусова²,
Е.Ю. Чашкова³, А.В. Лахин⁴, О.В. Князев⁵, А.Ю. Барановский⁶,
Н.Н. Николаева⁷, А.В. Ткачев⁸

¹ Государственный научный центр колопроктологии, г. Москва, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Российская Федерация

³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутская региональная больница, г. Иркутск, Российская Федерация

⁴ Липецкая областная клиническая больница, г. Липецк, Российская Федерация

⁵ Московский клинический научный центр, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Городская клиническая больница № 31, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation

(Results of multicenter population-based one-stage observational study)

I.L. Khalif¹, M.V. Shapina¹, A.O. Golovenko¹, Ye.A. Belousova², Ye.Yu. Chashkova³,
A.V. Lakhin⁴, O.V. Knyazev⁵, A.Yu. Baranovsky⁶, N.N. Nikolayeva⁷, A.V. Tkachev⁸

¹ State Coloproctology Research Center, Moscow, the Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, the Russian Federation

³ Irkutsk scientific center of surgery and traumatology, Irkutsk regional hospital, Irkutsk, the Russian Federation

⁴ Lipetsk regional hospital, Lipetsk, the Russian Federation

⁵ Moscow clinical scientific center, Moscow, the Russian Federation

⁶ City hospital #31, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷ Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university, Krasnoyarsk, the Russian Federation

⁸ Rostov State Medical University, Rostov, Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Халиф Игорь Львович — доктор медицинских наук, профессор, Государственный научный центр колопроктологии. Контактная информация: ikhalif@yandex.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Khalif Igor L. — MD, PhD, professor, State Coloproctology Research Center. Contact information: ikhalif@yandex.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya St., 2

Поступила: 02.04.2018 / Received: 02.04.2018

Цель исследования. Провести оценку распространенности клинических проявлений и вариантов лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) в Российской Федерации.

Материал и методы. Настоящее исследование является популяционным одномоментным наблюдательным. Из 8 гастроэнтерологических центров получены данные о пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), методах их лечения, результатах лабораторных исследований и частоте возникновения нежелательных явлений. Степень тяжести заболевания оценивал врач. Кодирование сопутствующих лекарственных препаратов, осложнений и системных проявлений проведено согласно MedDRA.

Результаты. В исследование были включены 1000 пациентов (667 с ЯК, 333 с БК). У большинства пациентов наблюдалось хроническое рецидивирующее (53,1% с ЯК, 45,0% с БК) или хроническое непрерывное (32,8% с ЯК, 39,6% с БК) течение заболевания, легкая атака отмечена у 51,3% пациентов с ЯК и 52,3% — с БК, атака средней степени тяжести — у 46,6 и 47,3% соответственно. Системные проявления и осложнения заболевания выявлены у 33,5% пациентов. На момент набора в исследование больные получали лекарственные препараты в рамках поддерживающей терапии, чаще всего препараты 5-аминосалициловой кислоты (72,0% с ЯК, 59,5% с БК) и иммуносупрессоры (28,0% с ЯК, 42,6% с БК); биологические препараты назначали редко (11,75% с ЯК, 20,4% с БК). Оперативное вмешательство ранее выполнено 43,8% пациентам с БК и 5,7% — с ЯК. Медиана (диапазон) количества госпитализаций составляла 1 (1–10) у пациентов с ЯК и 1 (1–24) у пациентов с БК.

Выводы. Высокая частота возникновения осложнений, выполнения оперативных вмешательств и изменения терапии свидетельствует о том, что подходы к лечению данной когорты больных с ВЗК в Российской Федерации недостаточно оптимальны.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лечение, диагностика.

Aim of investigation. To evaluate the prevalence of clinical manifestations and variants of progression for ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in population of the Russian Federation.

Material and methods. The present investigation was designed as population-based one-stage observational study. The clinical data, treatment methods, laboratory tests results and the rate of adverse effects for patients with inflammatory bowel diseases (IBD) from 8 gastroenterological centers were obtained. Severity grade was estimated by a doctor. Encoding of concurrent therapy, complications and systemic manifestations was carried out according to MedDRA.

Results. Original study included overall 1000 patients (667 UC patients, 333 CD patients). Most of the study patients were diagnosed to have chronic relapsing (53.1% for UC; 45.0% for CD) or chronic persistent (32.8% with UC; 39.6% with CD) course of disease, mild attack was revealed in 51.3% of UC patients and 52.3% of CD patients, moderate attack in 46.6 and 47.3% respectively. Systemic manifestations and complications of the disease were found in 33.5% of patients. At the moment of enrollments to the study patients received maintenance therapy, most frequently — by the drugs containing 5-aminosalicylic acid (72.0% for UC, 59.5% for CD) and immunosuppressors (28.0% for UC, 42.6% for CD); biological agents are prescribed rarely (11.75% for UC, 20.4% for CD). Previous surgical intervention was present in the past history of 43.8% CD patients and 5.7% — UC patients. The median (range) hospital admissions was 1 (1–10) in those with UC and 1 (1–24) in those with CD.

Conclusions. High complication rate, previous surgical intervention and changes of therapeutic tactics demonstrates that treatment approaches to this cohort of IBD patients in the Russian Federation are not optimal enough.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment, diagnosis.

Для цитирования: Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., Князев О.В., Барановский А.Ю., Николаева Н.Н., Ткачев А.В. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):54-62
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62

For citation: Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova Ye.A., Chashkova Ye.Yu., Lakhin A.V., Knyazev O.V., Baranovsky A.Yu., Nikolayeva N.N., Tkachev A.V. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3): 54-62
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) и характеризуются наличием хронического воспаления в желудочно-кишечном

тракте. Как для ЯК, так и для БК характерно хроническое непрерывное или хроническое рецидивирующее течение. Внекишечные проявления заболевания — поражение скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, глаз и кожи — возникают у 35% пациентов [1, 2]. Для лечения

ВЗК используют препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, тиопурины, а также биологические препараты [3, 4].

В настоящее время в мире отмечается тенденция к увеличению частоты развития ВЗК. Наиболее широко они распространены в Европе и Северной Америке [5]. Следует отметить, что частота развития ВЗК выше в странах Западной и Северной Европы, чем в государствах Восточной и Южной Европы [6, 7]. Предполагаемые причины таких различий — разный рацион питания, социально-экономические факторы (например, доступность лечения), а также более высокий уровень диагностики заболевания в более развитых странах [6, 7].

Цель настоящего одномоментного observational исследования — оценка клинического течения ЯК и БК и вариантов их лечения в некоторых регионах Российской Федерации.

Материал и методы исследования

В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и более с подтвержденным диагнозом БК или ЯК. Для включения впервые выявленных пациентов обязательно оценивали результаты эндоскопического исследования толстой кишки с илеоскопией, гистологического исследования биоптатов, лучевой диагностики, исключали инфекционные заболевания. До начала проведения исследования все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в нем.

Набор больных осуществляли в 8 клинических центрах, расположенных в 6 городах РФ: Москве (3 центра), Санкт-Петербурге, Липецке, Иркутске, Ростове-на-Дону, Красноярске. Пациентов включали в исследование последовательно в ходе как запланированных, так и незапланированных визитов, чтобы отразить реальную врачебную практику.

В каждом участвующем в исследовании центре врачи проводили сбор данных относительно каждого пациента и вводили их в электронную индивидуальную регистрационную карту.

Предполагалось, что в рамках данного популяционного исследования объем совокупности обследуемых пациентов должен был быть достаточным для получения детальной информации о распространенности ВЗК, их клиническом течении и степени тяжести.

Информацию о пациентах с БК и ЯК анализировали раздельно. Описательные статистические параметры использовали для обобщения непрерывных и дискретных демографических переменных, а также результатов оценок ВЗК. Для описания количественных переменных использовали среднее значение, стандартное отклонение, минимум, максимум и медиану, качественных переменных — абсолютную и относительную (%) частоту. Абсолютные значения и процентные доли рассчитывали по следующим показателям: по степени тяжести заболевания, по типу осложнения ВЗК, по системным проявлениям ВЗК, по типу лечения ВЗК, по частоте выполнения оперативных вмешательств при ВЗК (оценку проводили раздельно для пациентов с БК и ЯК), по количеству оперативных вмешательств в расчете на одного пациента, по типу оперативного вмешательства в анамнезе, по наличию на момент включения в исследование клинических показаний к проведению оперативного вмешательства, по частоте госпитализации или длительности временной нетрудоспособности пациентов вследствие ВЗК в течение предшествующих 12 мес (оценку проводили раздельно для пациентов с БК и ЯК), по частоте госпитализации и длительности госпитализации/нетрудоспособности в расчете на одного пациента.

Результаты исследования

В исследование были включены 1000 пациентов с ВЗК (667 с ЯК, 333 с БК; табл. 1) в период с октября 2012 г. по апрель 2014 г.

Демографические и социальные характеристики больных приведены в табл. 2. Больше число пациентов были трудоспособного возраста и проживали в городах (77,5% с ЯК, 82% с БК), сельскими жителями были 22,0% больных с ЯК и 17,7% пациентов с БК. Примерно у полови-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от региона РФ, абс. число (%)

Table 1. Distribution of patients according to the region of the Russian Federation, *n* (%)

Регион Region	Язвенный колит (<i>n</i> =667) Ulcerative colitis (<i>n</i> =667)	Болезнь Крона (<i>n</i> =333) Crohn's disease (<i>n</i> =333)
Москва Moscow	289 (43,3) 289 (43.3)	142 (42,6) 142 (42.6)
Сибирь Siberia	204 (30,6) 204 (30.6)	64 (19,2) 64 (19.2)
Санкт-Петербург St. Petersburg	76 (11,4) 76 (11.4)	81 (24,3) 81 (24.3)
Центральный и Южный регионы Central and Southern regions	98 (14,7) 98 (14.7)	46 (13,8) 46 (13.8)

Таблица 2. Демографические и социальные характеристики пациентов, абс. число (%)
Table 2. Demographic and social characteristics of studied patients, n (%)

Показатель Feature	Язвенный колит (n=667) Ulcerative colitis (n=667)	Болезнь Крона (n=333) Crohn's disease (n=333)
Пол: — мужской — женский Gender: — male — female	310 (46,5) 357 (53,5) 310 (46,5) 357 (53,5)	148 (44,4) 185 (55,6) 148 (44,4) 185 (55,6)
Возраст, медиана лет (диапазон) Age, median (range)	40 (17–81) 40 (17–81)	35 (18–80) 35 (18–80)
Этническая принадлежность: — индоевропейцы — европеоиды — другая группа — данных нет Ethnic origin: — Indo-Europeans — Caucasians — other group — no data	491 (73,6) 136 (20,4) 32 (4,8) 8 (1,2) 491 (73,6) 136 (20,4) 32 (4,8) 8 (1,2)	211 (63,4) 102 (30,6) 17 (5,1) 3 (0,9) 211 (63,4) 102 (30,6) 17 (5,1) 3 (0,9)
Место проживания: — город — сельская местность — данных нет Place of residence: — urban — rural areas — no data	517 (77,5) 147 (22,0) 3 (0,4) 517 (77,5) 147 (22,0) 3 (0,4)	273 (82,0) 59 (17,7) 1 (0,3) 273 (82,0) 59 (17,7) 1 (0,3)
Наличие постоянной инвалидности: — нет — да — данных нет Presence of constant physical disability: — no — yes — no data	428 (64,2) 236 (35,4) 3 (0,4) 428 (64,2) 236 (35,4) 3 (0,4)	161 (48,3) 170 (51,1) 2 (0,6) 161 (48,3) 170 (51,1) 2 (0,6)
Наличие временной нетрудоспособности: — работает — не работает — данных нет Presence of temporal disability: — working — nonworking — no data	387 (58,0) 273 (40,9) 7 (1,0) 387 (58,0) 273 (40,9) 7 (1,0)	212 (63,7) 119 (35,7) 2 (0,6) 212 (63,7) 119 (35,7) 2 (0,6)
Лечение: — стационарное — амбулаторное — данных нет Treatment: — stationary — out-patient — no data	352 (52,8) 311 (46,6) 4 (0,6) 352 (52,8) 311 (46,6) 4 (0,6)	163 (48,9) 167 (50,2) 3 (0,9) 163 (48,9) 167 (50,2) 3 (0,9)
Наличие семейного анамнеза Positive family history	23 (3,4) 23 (3,4)	16 (4,8) 16 (4,8)
Статус курильщика: — не курит — курил ранее — курит в настоящее время — данных нет Smoker status: — non-smoker — past smoker — current smoker — no data	461 (69,1) 152 (22,8) 49 (7,3) 5 (0,7) 461 (69,1) 152 (22,8) 49 (7,3) 5 (0,7)	203 (61,0) 79 (23,7) 50 (15,0) 1 (0,3) 203 (61,0) 79 (23,7) 50 (15,0) 1 (0,3)
Длительность курения, медиана лет (диапазон) Smoking duration, median, years (range)	10 (1–45) 10 (1–45)	10 (1–55) 10 (1–55)

Таблица 3. Анамнез и характеристики ВЗК
Table 3. Past history and IBD features

Показатель Score		Язвенный колит (n=667) Ulcerative colitis (n=667)	Болезнь Крона (n=333) Crohn's disease (n=333)
Анамнез заболевания:			
— возраст на момент начала заболевания, медиана лет (диапазон)		32 (2–75)	28 (1–78)
— возраст на момент постановки диагноза, медиана лет (диапазон)		34 (10–75)	31 (6–80)
— продолжительность симптомов до постановки диагноза, медиана месяцев (диапазон)		4 (0–456)	1 (0–47)
Past history:			
— age at the moment of disease onset, median, years (range)		32 (2–75)	28 (1–78)
— age at the moment of diagnostics, median, years (range)		34 (10–75)	31 (6–80)
— symptom duration previous to diagnostic establishment, median, months (range)		4 (0–456)	1 (0–47)
Течение заболевания, абс. число (%):			
— хроническое рецидивирующее		354 (53,1)	150 (45,0)
— хроническое непрерывное ¹		219 (32,8)	132 (39,6)
— острое		94 (14,1)	47 (14,1)
Course of disease, n (%):			
— chronic relapsing		354 (53.1)	150 (45.0)
— chronic persistent ¹		219 (32.8)	132 (39.6)
— acute		94 (14.1)	47 (14.1)
Характер начала заболевания, абс. число (%):			
— постепенное		573 (85,9)	—
— острое		94 (14,1)	—
— данных нет		0 (0)	—
Features of disease onset, n (%):			
— gradual		573 (85,9)	—
— acute		94 (14,1)	—
— no data		0 (0)	—
Локализация ЯК, абс.число (%):	Локализация БК, ² абс. число (%):		
— тотальный колит	— подвздошная кишка + толстая кишка	367 (55,0)	126 (37,8)
— левосторонний колит	— терминальный отдел подвздошной кишки	227 (34,0)	118 (35,4)
— проктит	— только толстая кишка	70 (10,5)	107 (32,1)
— данных нет	— перианальная область	3 (0,4)	50 (15,0)
Localization of UC, n(%):	Localization of CD, ² n(%):		
— total colitis	— ileum + large intestine	367 (55.0)	126 (37.8)
— left-side colitis	— terminal ileum	227 (34.0)	118 (35.4)
— proctitis	— isolated colon	70 (10.5)	107 (32.1)
— no data	— perianal area	3 (0.4)	50 (15.0)
Количество рецидивов в год, медиана (диапазон)		1 (0–4)	1 (0–4)
The number of relapses per year, median (range)		1 (0–4)	1 (0–4)
Фаза заболевания, абс. число (%):			
— обострение/рецидив		466 (69,9)	220 (66,1)
— ремиссия		201 (30,1)	113 (33,9)
Phase of disease, n (%):			
— attack/relapse		466 (69,9)	220 (66,1)
— remission		201 (30,1)	113 (33,9)
Фенотипическая форма, абс. число (%):			
— воспалительная (люминальная)		—	216 (64,9)
— стриктурирующая		—	101 (30,3)
— свищевая		—	60 (18,0)
— комбинированная		—	45 (13,5)
— отсутствует		—	2 (0,6)
Phenotypic form, n (%):			
— inflammatory (luminal)		—	216 (64,9)
— stricturing		—	101 (30,3)
— fistulous		—	60 (18,0)
— combined		—	45 (13,5)
— absent		—	2 (0,6)

Окончание табл. 3

Степень тяжести атаки, абс. число (%)		
– легкая	239 (51,3)	115 (52,3)
– средней тяжести	217 (46,6)	104 (47,3)
– тяжелая	0 (0)	0 (0)
– данных нет	10 (2,1)	1 (0,5)
Severity of attack, n (%)		
– mild	239 (51,3)	115 (52,3)
– moderate	217 (46,6)	104 (47,3)
– severe	0 (0)	0 (0)
– no data	10 (2,1)	1 (0,5)

¹ Продолжительность рецидива более 6 мес.² У некоторых пациентов были возможными несколько вариантов локализации.¹ Duration of relapse over 6 months.² Some patients had several possible options for location.

Таблица 4. Медикаментозное лечение пациентов с ВЗК

Table 4. Pharmaceutical treatment of IBD

	Язвенный колит (n=667) Ulcerative colitis (n=667)	Болезнь Крона (n=333) Crohn's disease (n=333)
Противорецидивная терапия до исследования, абс. число (%):	565 (84,7)	285 (85,6)
– 5-АСК	480 (72,0)	198 (59,5)
– местная терапия	188 (28,2)	23 (6,9)
– иммуносупрессоры	187 (28,0)	142 (42,6)
– кортикостероиды	111 (16,6)	81 (24,3)
– биологические препараты	78 (11,7)	68 (20,4)
– прочее	26 (3,9)	24 (7,2)
Maintenance therapy before enrollment to the study, n (%):	565 (84,7)	285 (85,6)
– 5-ASA	480 (72,0)	198 (59,5)
– local therapy	188 (28,2)	23 (6,9)
– immunosuppressors	187 (28,0)	142 (42,6)
– corticosteroids	111 (16,6)	81 (24,3)
– biological agents	78 (11,7)	68 (20,4)
– other	26 (3,9)	24 (7,2)
Лечение, назначенное на момент визита в рамках исследования, абс. число (%):	649 (97,3)	321 (96,4)
– 5-АСК	517 (79,7)	206 (64,2)
– местная терапия	101 (15,6)	0 (0)
– иммуносупрессоры	233 (35,9)	177 (55,1)
– кортикостероиды	222 (34,2)	106 (33,0)
– биологические препараты	91 (14,0)	91 (28,3)
– комбинированная стероидная терапия	0 (0)	27 (8,4)
– прочее	225 (34,7)	39 (12,1)
Treatment prescribed at the moment of the investigation visit, n (%):	649 (97,3)	321 (96,4)
– 5-ASA	517 (79,7)	206 (64,2)
– local therapy	101 (15,6)	0 (0)
– immunosuppressors	233 (35,9)	177 (55,1)
– corticosteroids	222 (34,2)	106 (33,0)
– biological agents	91 (14,0)	91 (28,3)
– combined steroid therapy	0 (0)	27 (8,4)
– other	225 (34,7)	39 (12,1)

ны пациентов с БК (51,1%) имелась постоянная инвалидность, в то время как среди больных ЯК число пациентов с инвалидностью составило 35,7%. Семейный анамнез был зарегистрирован у 3,4% пациентов с ЯК и 4,8% — с БК. В группе пациентов с БК курильщики составляли 15%, среди пациентов с ЯК — 7,3%; медиана длительности курения 10 лет в обеих группах.

На момент начала заболевания и на момент постановки диагноза пациенты с БК были несколько старше пациентов с ЯК (средний возраст 32 года и 28 лет, 34 года и 31 год соответственно). Кроме того, у них отмечался более длительный период до постановки диагноза (4 года и 1 год соответственно; табл. 3). У большинства (53,1%) пациентов с ЯК отмечалось его хрони-

Таблица 5. Частота госпитализации и временной нетрудоспособности
Table 5. Hospital admission and temporary disability rates

Показатель Feature	Язвенный колит (n=667) Ulcerative colitis (n=667)	Болезнь Крона (n=333) Crohn's disease (n=333)
Количество случаев госпитализации, медиана (диапазон) Number of hospital admissions, median (range)	1 (1–10) 1 (1–10)	1 (1–24) 1 (1–24)
Продолжительность госпитализации за предыдущий год, медиана дней (диапазон) Duration of the hospital stay for the previous year, median, days (range)	18 (1–180) 18 (1–180)	21 (1–240) 21 (1–240)
Количество случаев временной нетрудоспособности, медиана (диапазон) Number of temporary disability cases, median (range)	1 (1–12) 1 (1–12)	1 (1–8) 1 (1–8)
Продолжительность временной нетрудоспособности за предыдущий год, медиана дней (диапазон) Duration of temporary disability for the previous year, median, days (range)	21 (1–210) 21 (1–210)	21,5 (1–200) 21.5 (1–200)

ческое рецидивирующее течение, а у пациентов с БК практически с одинаковой частотой наблюдалось рецидивирующее (у 45,0%) и непрерывное (у 39,6%) течение заболевания. Медиана количества рецидивов в год составляла 1 как у пациентов с ЯК, так и у пациентов с БК.

У пациентов с БК наиболее часто (у 64,9%) наблюдалась нестриктурирующая непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания. При ЯК преобладали (55,0%) пациенты с тотальным колитом. У пациентов с БК наиболее часто (у 37,8%) диагностировали илеоколит (с поражением подвздошной и толстой кишки) и терминальный илеит (у 35,4%).

В группе пациентов с ЯК наблюдалась как легкая атака (у 51,3%), так и атака средней тяжести (у 46,6%). Аналогичные данные получены в группе пациентов с БК.

Внекишечные проявления заболевания зарегистрированы у 196 (29,4%) пациентов с ЯК и 139 (41,7%) — с БК.

Как видно из табл. 4, большинство пациентов с ЯК и БК получали противорецидивную терапию до включения в исследование. Пациенты с ЯК в прошлом наиболее часто принимали препараты 5-АСК (72,0%), местные кортикостероиды/5-АСК (28,2%), иммуносупрессоры (28,0%), биологические препараты получали 11,7%.

На момент набора в исследование большинство (85,6%) пациентов с БК получали медикаментозное лечение в рамках противорецидивной терапии (см. табл. 4). Наиболее часто в прошлом они принимали препараты 5-АСК (59,5%), иммуносупрессоры (42,6%), кортикостероиды (24,3%), биологические препараты (20,4%). Из иммуносупрессоров чаще всего использовали азатиоприн (39,6%), из биологических препаратов — инфликсимаб (18,3%).

На момент начала участия в исследовании пациентам с ЯК наиболее часто назначали препараты 5-АСК (79,7%), иммуносупрессоры (35,9%), кортикостероиды (34,2%), пациентам с БК — препараты 5-АСК (64,2%), иммуносупрессоры (55,1%), кортикостероиды (33,0%), биологические препараты (28,3%).

В группе ЯК было мало пациентов (5,7%), ранее перенесших оперативное вмешательство, в то время как в группе БК таких было 43,8%. Медиана количества госпитализаций в течение года, предшествовавшего началу участия в исследовании, составляла 1 у пациентов с ЯК (медиана продолжительности, 18 дней) и 1 у пациентов с БК (медиана продолжительности, 21 день; табл. 5). Медиана продолжительности временной нетрудоспособности в течение года, предшествовавшего началу участия в исследовании, составляла у пациентов с ЯК 21 день, у пациентов с БК 21,5 дня.

Обсуждение результатов исследования

В ходе настоящего одномоментного наблюдательного исследования проводили оценку распространенности, клинического течения и способов лечения ЯК и БК в четырех регионах РФ. Большинство участвовавших в исследовании пациентов не курили (69,1% с ЯК, 61,0% с БК), однако доля курящих была больше среди пациентов с БК (15,0 и 7,3% соответственно), что согласуется с данными литературы [6]. У 3,4% пациентов с ЯК и 4,8% — с БК был семейный анамнез.

На момент набора в исследование около ¾ пациентов (69,9% с ЯК, 66,1% с БК) обратились за медицинской помощью в связи с обострением заболевания.

У большинства (85,9%) пациентов с ЯК наблюдалось постепенное развитие заболевания, а наиболее частыми вариантами локализации были тотальный (55,0%) и левосторонний (34,0%) колит, что согласуется с ранее опубликованными данными [6].

Внекишечные проявления заболевания наблюдались примерно у 30–40% пациентов, что не противоречит данным, полученным в других странах [8–12]. Наиболее частым проявлением была артропатия (11,5% с ЯК, 14,1 с БК). У пациентов с БК наиболее часто выявляли стриктуры (16,8%) и свищи (6,9%).

На момент набора в исследование 85% пациентов получали лекарственные препараты в рамках поддерживающей терапии. В начале исследования у большинства пациентов (97,3% с ЯК, 96,4% с БК) схемы лечения были изменены, что свидетельствует о высокой распространенности активной формы заболевания среди включенных в исследование пациентов и недостаточности лечения, проводившегося в непрофильных центрах. Низкий уровень использования биологических препаратов в рамках данного исследования может быть связан с действующим в РФ требованием: для получения страховой компенсации за биологические препараты у пациента должна быть установлена инвалидность.

До включения в исследование значительной части пациентов с БК (43,8%) было выполнено оперативное вмешательство, в то время как пациентов с ЯК, которым ранее проводили хирургическое лечение, было значительно меньше (5,7%).

Достоверность результатов настоящего популяционного одномоментного исследования подтверждают его большой масштаб, широкий географический охват, а также тот факт, что после перенаправления большинство пациентов наблюдали в медицинских центрах высокого уровня, имеющих опыт лечения ВЗК (например, в Москве, Санкт-Петербурге и Иркутске).

В заключение необходимо отметить, что у большинства пациентов в рамках настоящего популяционного исследования отмечалось рецидивирующее или непрерывное течение заболевания. Среди наблюдавшихся пациентов наиболее частыми внекишечными проявлениями заболевания были спондилоартропатии. В то же время значительное число больных с осложненными формами ВЗК, высокая частота выполнения оперативных вмешательств и изменения схем лечения свидетельствуют о том, что подходы к лечению этих пациентов недостаточно оптимальны.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность Бену Скотту (доктор наук из «Scott Medical Communications, LLC») за помощь при написании этой статьи. Дополнительную помощь при написании и редактировании работы, а также выполнении административных задач оказывали Аниш Мехта и Дженнифер Павловски из компании «Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ» (США).

Конфликт интересов. Работа проведена при поддержке подразделения компании MSD в Российской Федерации (Москва).

Conflict of interests. The investigation was carried out with of MSD company subdivision in the Russian Federation (Moscow).

Вклад авторов. Все авторы имели полный доступ ко всем данным исследования, принимали участие в написании рукописи и несут ответственность за публикацию.

Contribution of authors. All authors were authorized for complete access to the study data, took part in writing of the manuscript and bear full responsibility for the publication.

Список литературы / References

1. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollon F, Hauser W, Herrlinger K, Oldenburg B, Panes J, Portela F, Rogler G, Stein J, Tilg H, Travis S, Lindsay J O, European C s, Colitis O. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7(1):1-33.
2. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude C J, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart D C, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Soderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho K L, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J, European C s, Colitis O. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1):63-101.
3. Dignass A, Lindsay J O, Sturm A, Windsor A, Colombel J F, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10):991-1030.
4. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J O, Lemann M, Soderholm J, Colombel J F, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes D W, Michetti P,

- O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange E F, Travis S P, European C s, Colitis O. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1):28-62.
5. Molodecky N A, Soon I S, Rabi D M, Ghali W A, Ferris M, Chernoff G, Benchimol E I, Panaccione R, Ghosh S, Barkema H W, Kaplan G G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1):46-54. e42; quiz e30.
 6. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonova O, Vind I, Avnstrom S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup J F, Salupere R, Nielsen K R, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos E V, Katsanos K H, Ledefoged K, Lakatos L, Bjornsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros L F, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos P L, Langholz E, Munkholm P, EpiCom G. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; 63(4):588-97.
 7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690-7.
 8. D'Inca R, Podswiadek M, Ferronato A, Punzi L, Salvagnini M, Sturniolo G C. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2009; 41(8):565-9.
 9. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos P L. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(10):2300-7.
 10. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42(3):387-91.
 11. Russell A S. Arthritis, inflammatory bowel disease, and histocompatibility antigens. *Ann Intern Med* 1977; 86(6):820-1.
 12. Vavricka S R, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka B M, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer A M. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1):110-9.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Ю.О. Шулпекова¹, Е.К. Баранская¹,
А.В. Охлобыстин¹, А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹, А.А. Шептулин¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², Yu.O. Shulpekova¹, Ye.K. Baranskaya¹, A.V. Okhlobystin¹,
A.S. Trukhmanov¹, T.L. Lapina¹, A.A. Sheptulin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с рекомендациями по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей.

Основные положения. Выделяют дискинезию (функциональное расстройство, дисфункцию) желчного пузыря и дискинезию сфинктера Одди, которые с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики и висцеральной чувствительности. Патогенез этих расстройств недостаточно ясен. Развитие дисфункции сфинктера Одди связывают с перенесенной холецистэктомией. Большое значение в патогенезе нарушений сократимости придают повышенной литогенности с вторичной активацией циклооксигеназы-2 в тканях желчных

Aim of publication. To present the guidelines on diagnostics and treatment of biliary dyskinesia to practical doctors.

Summary. The gallbladder dyskinesia and sphincter of Oddi dyskinesia are defined as the diseases of functional origin caused by motility and visceral sensitivity disorders. The pathogenesis of these disorders is not completely understood. Development of sphincter of Oddi dysfunction is related to previous cholecystectomy. Contractility disorders along with increased lithogenicity followed by cyclooxygenase-2 overactivation in biliary tract tissue play significant pathogenic role; putative change in bile acid composition may be involved as well. Diagnosis of biliary dyskinesia requires first the careful analysis of pattern of pain and compliance of symptoms

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Baranskaya Yelena K. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Шулпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Поступила: 13.12.2017 / Received: 13.12.2017

путей и вторичным нарушением сократимости; возможно, также играет роль изменение качественного состава желчных кислот. Диагностика дискинезий желчевыводящих путей подразумевает, во-первых, тщательный анализ характера боли и проверку ее на соответствие критериям билиарной боли; во-вторых, проведение исследований, позволяющих с уверенностью исключить органическую патологию желчных путей. Диагноз дисфункции того или иного типа устанавливают по соответствию наблюдающихся симптомов предложенным критериям.

Заключение. Патогенез дискинезий желчных путей изучен недостаточно. При возникновении у пациента приступов билиарной боли (в соответствии с приведенными критериями) и отсутствии данных, свидетельствующих о наличии органической патологии, следует заподозрить дискинезию желчевыводящих путей. Для того чтобы с уверенностью исключить органические заболевания, используют надежные современные принципы визуализации желчных путей. Принципы лечения включают коррекцию питания и образа жизни, применение спазмолитиков и методов воздействия, влияющих на состояние нервной системы, в отдельных случаях рассматривают вопрос о выполнении папиллосфинктеротомии.

Ключевые слова: дискинезия желчного пузыря, дискинезия сфинктера Одди, спазмолитики, урсодезоксихолевая кислота.

to biliary pain criteria; second, instrumental tests that exclude organic origin of biliary disease. Estimation of the type of biliary dysfunction is established on compliance of the detected symptoms to proposed criteria.

Conclusion. Biliary dyskinesia pathogenesis is not studied well. Development of attacks of biliary pain (according to established criteria) and lack of organic disorders evidence, may help to suspect the presence of biliary dyskinesia. To exclude organic biliary diseases with confidence, informative modern diagnostic tests of biliary tract visualization should be applied. Therapeutic approach should include correction of diet and lifestyle modification, administration of antispasmodic medications and agents modulating the state of nervous system, in selected cases the option of papillosphincterotomy should be considered.

Key words: gallbladder dyskinesia, sphincter of Oddi dyskinesia, antispasmodics, ursodeoxycholic acid.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):63-80
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):63-80
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

1. Термины и определения

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) *желчного пузыря* (ЖП) и *сфинктера Одди* (СО) с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, развивающиеся вследствие нарушений моторики и висцеральной чувствительности.

СО расположен в терминальном отделе общего желчного протока (билиарная порция) и терминальной части главного панкреатического протока (панкреатическая порция), участвует в формировании большого сосочка *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) и регулирует поступление желчи и панкреатического секрета в ее просвет.

2. Краткая информация

2.1. Определение

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) — заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики (развитие преходящей функциональной обструкции) и повышением висцеральной чувствительности.

Выделяют дискинезию ЖП и дискинезию СО. Следует подчеркнуть, что понятия «гипертоническая дискинезия ЖП» и «гипотоническая дискинезия ЖП» в настоящее время не выделяют.

Основным проявлением дискинезии ЖП и СО служат приступы билиарной боли в отсутствие явного органического поражения желчных путей.

Диагноз дискинезии СО считается правомочным устанавливать пациентам, перенесшим *холецистэктомию* (ХЭ). Возможность развития дис-

функции СО при сохраненном ЖП остается предметом дискуссий.

2.2. Этиология и патогенез

Понятие «дискинезии желчных путей» стало оформляться в первой половине XX века, и в течение в мировой литературе не были представлены единые критерии диагностики и универсальной классификации этой патологии. С появлением современных методов визуализации и функциональной диагностики, а также проведением научных исследований на молекулярном уровне знания о патогенезе и типах дискинезий (дисфункций) желчных путей заметно расширились. Согласно современным представлениям, их развитие связано с нарушением координированной перистальтики билиарных путей на различных уровнях и появлением преходящей функциональной обструкции (по сути — спазма), а также с повышением висцеральной чувствительности.

Получены косвенные данные о развитии преходящей функциональной обструкции в области шейки ЖП при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения ЖП оказывается недостаточным, изменяется также динамика сокращения; уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникать болевые ощущения.

Развитие дискинезии СО у пациентов, перенесших ХЭ, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и СО. При ХЭ возможно повреждение невралных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на СО подавлено. В образцах ткани папиллярной зоны СО более чем у половины больных обнаружены микроскопические признаки воспаления, холестероза, мышечной гипертрофии, фиброза и аденомиоза. В экспериментах на животных после ХЭ выявлены изменения продольных и циркулярных сокращений конечной части общего желчного протока, что предрасполагает к развитию функциональной обструкции. Патологический спазм СО вызывает преходящую обструкцию желчного или панкреатического протока, появление боли и повышение активности печеночных или панкреатических ферментов в крови.

Многие детали патогенеза дискинезии СО неясны, что обусловлено в том числе недостаточной изученностью физиологии сфинктеров. Циркулярные мышечные волокна СО тесно связаны с мышечным слоем ДПК, вероятно, поэтому функциональные заболевания верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) могут встречаться в сочетании.

Немаловажную роль в развитии дискинезий ЖП и СО отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие

сигнала от холецистокининового рецептора (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического воспаления. Высокую распространенность дискинезий желчных путей в современном мире отчасти можно объяснить «эпидемией» ожирения и ассоциированной с ним склонностью к образованию литогенной желчи и развитию воспалительной реакции.

Субклиническое воспаление в мышечном и эпителиальном слоях желчных путей сопровождается повышенной экспрессией циклооксигеназы, NO-синтазы и активацией перекисного окисления. В этих условиях нарушается реакция миоцитов на холецистокинин и, возможно, на другие регуляторы — секретин, мотилин, вазоинтестинальный пептид, тахикинины, гамма-аминомасляную кислоту, оксид азота, эстрогены. У многих пациентов с дисфункцией желчных путей отмечается нарушение моторики антрального отдела желудка по типу функциональной обструкции и даже гастропареза, расстройства мигрирующего моторного комплекса. Дискинезии желчных путей могут сопутствовать функциональная диспепсия и гиперчувствительность ДПК к растяжению. Растяжение ДПК баллончиком воспроизводит симптомы функциональных билиарных расстройств, и нельзя исключить, что в основе возникновения симптомов лежит гиперчувствительность не только желчных путей, но и ДПК.

В роли возможного пускового фактора в развитии дискинезий предположительно могут выступать перенесенные инфекции и паразитозы.

Определенное значение в повышении литогенного потенциала желчи и развитии дискинезий желчных путей придают недостаточной конъюгации желчных кислот с таурином и глицином, что в норме происходит в просвете ЖП.

Поскольку в происхождении дискинезии важную роль играет образование литогенной желчи, есть мнение, что это состояние может предрасполагать к развитию *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) и билиарного панкреатита.

Как и при развитии других функциональных заболеваний органов пищеварения, в формировании дисфункции желчных путей определенную роль играют генетические и психогенные факторы. При психологическом тестировании пациентов выявляют повышенный уровень соматизации, депрессии, тревоги, склонность к обсессивно-компульсивному поведению.

2.3. Эпидемиология

Дискинезии желчных путей диагностируют у 10–20% пациентов, чаще у женщин. Более высокую заболеваемость женщин можно объяс-

нить влиянием эстрогенов на литогенный потенциал желчи и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью. Статистика заболеваемости весьма вариабельна, что во многом связано с применяемыми диагностическими критериями. Во многих случаях четкие критерии не применяют и диагноз основывается на субъективном мнении врача. При этом есть вероятность ошибочной интерпретации симптоматики заболеваний желудка и кишечника как проявлений дискинезии желчных путей.

В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище и недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования литогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а отчасти также появлением высокоточных методов обследования. По материалам Минздрава РФ, в период 2010–2011 г. общая распространенность болезней желчевыводящих путей среди взрослого населения России составила 1800 на 100000 населения, а частота выявления новых случаев — 260 на 100000. С учетом того, что ЖКБ и дискинезия — наиболее распространенные заболевания желчных путей, а частота диагностики дискинезий примерно в 2 раза превышает таковую ЖКБ, то их распространенность среди взрослого населения России можно приблизительно оценить как 1000 на 100000 населения. Однако, согласно данным, приведенным в отдельных публикациях, распространенность билиарных дискинезий может достигать 10–15%.

Нарушения функции СО, свойственные пациентам, у которых удален ЖП, выявляют после ХЭ по поводу ЖКБ на основании результатов манометрии у трети обследуемых, однако клинически они проявляются у 1–5%. Исходя из средней частоты проведения ХЭ 1 на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции СО ориентировочно может составлять 7–10 на 100000 населения в год. Таким образом, дисфункцию СО можно рассматривать как одну из основных причин возникновения билиарной боли у пациентов, у которых удален ЖП.

Дисфункция СО развивается преимущественно у женщин (более 75%), что, возможно, обусловлено влиянием эстрогенов на функцию сфинктера. Пик заболеваемости приходится на средний возраст. Нередко таким больным устанавливают обобщенный диагноз «постхолецистэктомический синдром». При формулировке диагноза необходимо расшифровать это понятие и уточнить, что в осно-

ве лежит нарушение функции (дискинезия) СО. Еще один возможный диагноз, за которым может «скрываться» дисфункция СО, — «идиопатический рецидивирующий панкреатит». Возможность развития дисфункции СО у лиц с сохраненным ЖП пока не доказана.

Половые различия в частоте развития дисфункции ЖП менее отчетливые. В течение продолжительного времени строгих диагностических критериев дисфункции ЖП не существовало, поэтому статистика может быть недостаточно полной. Иногда таким пациентам устанавливают не совсем корректный диагноз «хронический бескаменный холецистит».

2.4. Кодирование по МКБ-10

K82.8.0 — Дискинезия желчного пузыря и желчных путей

K83.4 — Спазм сфинктера Одди

K91.5 — Постхолецистэктомический синдром

K82.8 — Другие уточненные болезни желчного пузыря

K83.8 — Другие уточненные болезни желчевыводящих путей

K87.0 — Поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках

R10.1 — Боли, локализованные в верхней части живота.

2.5. Классификация

В вопросах классификации и диагностики дискинезии ЖП и желчных путей до сих пор существуют расхождения. В последнее время это понятие становится все более оформленным и унифицированным, чему способствует накопление мирового научного опыта и работа международных экспертных советов, в частности совершенствование Римских критериев диагностики функциональных расстройств.

Согласно традициям медицины прошлых десятилетий, было принято выделять гипокинетический и гиперкинетический варианты дискинезии ЖП и дискинезию желчных путей, а также указывать их первичное или вторичное происхождение. Первичную дисфункцию относили к функциональной патологии. Вторичную дисфункцию связывали с органическими заболеваниями соседних органов — печени, поджелудочной железы, ДПК, а также системной патологией, мио- и нейропатией и объясняли нарушением местных рефлексов и выработки энтерогормонов. В современном понимании именно первичная дискинезия отвечает Римским критериям диагностики функциональных заболеваний.

Проявление дискинезии желчных путей у пациентов, перенесших ХЭ (независимо от показаний к операции), традиционно связывали с нарушением функции СО. Для обозначения

типа дисфункции СО в течение последних трех десятилетий применяли Милуокскую классификацию, в основу создания которой были положены работы W.J. Hogan и J.E. Geenen. Согласно этой классификации, выделяли билиарный и панкреатический типы дисфункции СО. По тяжести поражения сфинктера различали дисфункцию I типа (которая фактически соответствовала стенозу, а не дискинезии и сопровождалась значительными, хотя и преходящими, нарушениями оттока желчи/панкреатического секрета с признаками повреждения печени/поджелудочной железы), II типа (дискинезия с элементами стенозирования, при которой наблюдались преходящее расширение протоковой системы и/или лабораторные признаки повреждения органов) и III типа («чистая» дискинезия, проявляющаяся приступами боли в отсутствие изменений согласно резуль-

татам лабораторных исследований и визуализации) (табл. 1 и 2). Таким образом, в Милуокской классификации стенотические изменения и дискинезия СО были объединены общим термином «дисфункция СО». С современных позиций это представляется не совсем практичным, поскольку в настоящее время понятие «дисфункция» применяют для обозначения расстройств, при которых явные органические изменения отсутствуют.

В 2016 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования EPISOD (Evaluating Predictors and Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction), в котором показано, что у пациентов, у которых выявлены диагностические критерии дисфункции СО III типа, папиллосфинктеротомия не приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов по сравнению с ложным вмешательством. Из этого можно сделать вывод

Таблица 1. Милуокская классификация дисфункции билиарной порции СО (2012 г.)

Table 1. Milwaukee classification of dyskinesia of biliary segment of sphincter of Oddi (2012)

Тип дисфункции Type of dysfunction	Отклонения показателей печеночных тестов: активность АЛТ, АсАТ $\geq 1,1$ нормы по крайней мере в двух эпизодах Abnormal liver function tests: ALT activity, AST ≥ 1.1 of upper limit of normal at least in two attacks	Диаметр общего желчного протока >10 мм согласно результатам УЗИ или холангиографии Common bile duct diameter over 10 mm according to ultrasonography or cholangiography data	Увеличение времени эвакуации контрастного вещества при ЭРХПГ >45 мм в положении супинации Increase in contrast substance evacuation time at ERCP over 45 mm in supine posture
I	+	+	+
II	Один или два признака из перечисленных One of the above-listed signs		
III	Ни одного из перечисленных признаков None of the listed signs		

Условные обозначения. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

Legend. ALT — alanine transaminase, AST — aspartate aminotransferase, US — ultrasound investigation, ERCP — endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Таблица 2. Милуокская классификация дисфункции панкреатической порции СО (2012 г.)

Table 2. Milwaukee classification of pancreatic segment sphincter of Oddi dysfunction (2012)

Тип дисфункции Type of dysfunction	Панкреатический тип боли Pancreatic pain	Уровни амилазы и/или липазы ≥ 2 норм по крайней мере в двух эпизодах Amylase and/or lipase levels of ≥ 2 upper limit of normal at least in two attacks	Диаметр протока поджелудочной железы >6 мм в ее головке, >5 мм в теле согласно результатам УЗИ Main pancreatic duct diameter over 6 mm in the head, over 5 mm in the body according to ultrasonography data
I	+	+	+
II	+	Один признак из перечисленных One of above listed	
III	+	Ни одного из перечисленных признаков None of above listed	

Таблица 3. Соотношение различных классификаций функциональных билиарных расстройств
Table 3. Comparison of different configurations of functional biliary disorders

«Традиционная» классификация с менее отчетливыми критериями «Traditional» classification with less definite criteria	Римские критерии III (2005 г.) Rome-III criteria (2005)	Римские критерии IV (2016 г.) Rome-IV criteria (2016)	Милуокская классификация дисфункции СО (2012 г.) Milwaukee classification of SO dysfunction (2012)
—	—	E1. Билиарная боль E1. Biliary pain	Дисфункция СО III типа SO of the III type
Дискинезия ЖП по гипо- или гипермоторному типу GB dysfunction of hypo and hyperkinetic types	E1. Функциональное расстройство ЖП E1. GB functional disorder	E1a. Функциональное расстройство ЖП E1a. GB functional disorder	Не применима Not applicable
Дискинезия желчевыводящих путей Biliary dyskinesia	E2. Функциональное расстройство СО билиарного типа E2. SO functional disorder of biliary type	E1b. Функциональное расстройство СО билиарного типа E1b. Functional biliary sphincter of Oddi disorder	Дисфункция билиарной порции СО II типа Dysfunction of biliary segment of SO, II type
	E3. Функциональное расстройство СО панкреатического типа E3. SO functional disorder of pancreatic type	E2. Функциональное расстройство СО панкреатического типа E2. Functional pancreatic sphincter of Oddi disorder	Дисфункция панкреатической порции СО II типа Dysfunction of pancreatic segment of SO, II type

об отсутствии нарушения проходимости (спазма) СО и соответственно его дискинезии у таких больных.

На основании результатов EPISOD и других исследований в 2016 г. предложены новая классификация и новые Римские критерии IV функциональных билиарных расстройств:

E1. Билиарная боль

E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря

E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа

E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

В табл. 3 представлено соотношение определений Римских критериев IV и более ранних классификаций.

Согласно Римским критериям IV, при отсутствии четких критериев дисфункции ЖП или СО допустимо установить диагноз функционального расстройства в виде билиарной боли (E1).

В качестве синонима понятия «дисфункция ЖП» допустимо использовать термин «акалькулезная холедистопатия».

Функциональное расстройство СО панкреатического типа в настоящее время не относят к патологии желчных путей, а рассматривают как одну из причин развития острого панкреатита.

В Римских критериях IV на основании результатов анализа обширного клинического материала

сформулированы достаточно четкое определение и диагностические критерии функциональных билиарных расстройств (см. раздел 3.5). В современной практике целесообразнее опираться именно на эти критерии.

3. Диагностика

3.1. Клиническое обследование

Основным и обязательным проявлением дискинезии ЖП и желчных путей служат приступы билиарной боли, которую необходимо дифференцировать от проявлений заболеваний расположенных рядом органов.

Характерные признаки билиарной боли (должны определяться все признаки):

- локализация в эпигастральной области/ правом подреберье; возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область,
- длительность 30 мин и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато),
- рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна),
- тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью,

- не имеет явной связи с приемом антацидов/антисекреторных средств,
- не имеет явной связи с дефекацией и отхождением газов,
- не имеет явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения.

Эти признаки установлены в ходе анализа объемного клинического материала и приведены как в Римских критериях IV, так и в публикациях различных экспертов.

Озноб, лихорадка, желтуха не характерны для функциональной патологии и свидетельствуют об органических поражениях.

Приступы боли при функциональном расстройстве СО билиарного типа можно сравнить с приступами билиарной колики при ЖКБ, так как они связаны с преходящей обструкцией билиарной порции сфинктера.

При функциональном расстройстве СО панкреатического типа повышается давление в протоке поджелудочной железы и боль распространяется на участки, где часто локализуется боль при панкреатите.

При дискинезии желчных путей приступы боли далеко не всегда бывают спровоцированы погрешностями в диете, как это характерно, например, для ЖКБ. Приступы могут возникать без видимых причин, иногда на фоне стрессов, в предменструальном периоде, после приема лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на моторику желчных путей (эстрогены, опиоиды, соматостатин).

При исследовании живота он мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается болезненность в правом подреберье, точке желчного пузыря, зоне Шоффара, эпигастральной области (при развитии панкреатической гипертензии); симптомы Ортнера, Мерфи, Щеткина–Блюмберга не выявляются.

3.2. Лабораторная диагностика

Клинический и биохимический анализы крови, а также копрологическое исследование составляют необходимый минимум лабораторной диагностики.

При клиническом анализе крови существенных изменений не выявляют.

В биохимическом анализе крови с определением активности трансаминаз, панкреатической амилазы и липазы, уровня билирубина при функциональном расстройстве ЖП изменения отсутствуют, при функциональном расстройстве СО билиарного типа после приступа боли может быть выявлено преходящее повышение уровня билирубина и активности сывороточных трансаминаз (АсАТ, АлАТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа — актив-

ности панкреатической амилазы и липазы (см. раздел 3.5).

Важную роль в дифференциальной диагностике билиарных дискинезий играют лабораторные исследования, позволяющие исключить паразитозы, в частности копрологическое исследование (см. раздел 3.6).

3.3. Инструментальная диагностика

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию ЖП относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС) с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию СО относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и *магнитно-резонансную холангиопанкреатографию* (МРХПГ) (или эндоскопическое УЗИ панкреатобилирной зоны, или билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc). Учитывая невазивный характер исследования, на первом этапе целесообразнее провести МРХПГ. При наличии риска развития колоректальных опухолей показана скрининговая колоноскопия.

УЗИ органов брюшной полости проводят для исключения органической патологии — ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы. Преходящее расширение общего желчного протока (более 7–8 мм) или протока поджелудочной железы (более 3,5 мм в головке) после приступа билиарной или панкреатической боли не исключает диагноз функционального расстройства СО, если другие признаки соответствуют этому диагнозу. Постоянно определяющееся расширение общего желчного протока (8 мм и менее) у пациентов, перенесших ХЭ, в отсутствие признаков механической обструкции и какой-либо симптоматики можно расценивать как адаптивные изменения после удаления ЖП.

При УЗИ также можно оценить фракцию выброса ЖП с помощью УЗ-холецистографии, однако она относится к уточняющим исследованиям.

Стандартная ЭГДС с осмотром ДПК, в частности области большого сосочка ДПК, необходима для исключения язвенной болезни как возможной причины боли в животе, органических поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периапулярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК как органических причин возникновения билиарной или панкреатической боли.

Скрининговая колоноскопия показана в зависимости от степени риска для исключения орга-

нических поражений толстой кишки; при отсутствии отягощенной наследственности она показана лицам в возрасте 50 лет и более.

К специальным, уточняющим, исследованиям при дискинезиях желчных путей относят УЗ-холецистографию. В качестве дополнительных исследований можно также рассматривать МРХПГ, *эндоскопическое УЗИ* (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны, билиосцинтиграфию с ^{99m}Tc , если на этапе обязательных исследований не удалось получить необходимую информацию. Эти методы не являются строго обязательными при дискинезии ЖП, поскольку при наличии веских оснований (например, указаний на появление симптомов на фоне приема эстрогенов) диагноз допустимо устанавливать на основании клинических данных и результатов обязательных исследований. Однако специальные исследования позволяют более надежно обосновать диагноз, особенно в спорных случаях, что приобретает особую важность у пациентов, у которых удален ЖП, поскольку при этом велика вероятность того, что причина появления симптомов — органическая патология, в частности холедохолитиаз. В связи с этим при обнаружении расширения протоковой системы и/или повышения активности печеночных/панкреатических ферментов в отсутствие изменений по данным МРХПГ на следующем этапе целесообразно провести эндоУЗИ.

Порядок применения инструментальных исследований определяется алгоритмами диагностики (рис. 1 и 2).

УЗ-холецистография позволяет оценить сократимость (фракцию опорожнения) ЖП. Объем ЖП определяют натощак и после приема внутрь стимулятора сокращения. В настоящее время вместо жиросодержащих пищевых стимуляторов и сульфата все чаще применяют сорбитол, «идеальный» стимулятор — препарат холецистокинина. В разных медицинских учреждениях используют неодинаковые методики проведения УЗ-холецистографии: применяют различные стимуляторы сокращения ЖП, временные параметры, методики оценки степени сокращения ЖП (линейные размеры, площадь, объем, фракция опорожнения). В норме максимальное сокращение ЖП происходит через 30–40 мин после приема стимулятора, фракция опорожнения, как правило, составляет 50–80%. Учитывая отсутствие унифицированного подхода, точность УЗ-холецистографии недостаточно хорошо изучена, однако этот метод доступен и безопасен, поэтому на него можно опираться в диагностике дискинезии ЖП.

МРХПГ приобретает особую важность в том случае, если необходимо исключить механическую обструкцию общего желчного протока и зоны СО, когда билиарная боль сочетается с расширением протоковой системы, выявленным при рутинном

УЗИ, и/или повышением уровня билирубина, активности АЛАТ, АсАТ или панкреатических ферментов в крови. В связи с этим при возникновении приступов билиарной боли после ХЭ желательно провести МРХПГ, которая позволяет исключить холедохолитиаз (что особенно важно после ХЭ, выполненной по поводу ЖКБ), папиллостеноз, опухоли, стойкие изменения протоковой системы поджелудочной железы и другую органическую патологию. При дисфункции ЖП изменения при МРХПГ отсутствуют. При дисфункции СО может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы после приступа боли. Точность метода составляет 90–95%; ограничены возможности выявления камней размером 3 мм и менее.

ЭндоУЗИ. Это исследование проводят с теми же целями, что и МРХПГ. ЭндоУЗИ обладает самой высокой чувствительностью в диагностике опухолевого и фиброзного стеноза большого сосочка ДПК, микрохолелитиаза и сладжа в желчных путях, фиброза поджелудочной железы, небольших изменений панкреатических протоков (ранних стадий хронического панкреатита). Выявление органических причин обструкции помогает выбрать правильную тактику лечения и препятствует гипердиагностике дискинезии. В случае дисфункции СО при эндоУЗИ может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы. Разработана методика эластометрии большого сосочка ДПК, которая дает информацию о степени фиброзных изменений.

Билиосцинтиграфия с препаратами имидо-диацетиловой кислоты, меченной ^{99m}Tc . При проведении исследования оценивают параметры накопления и выведения желчи. Для оценки сократимости ЖП его можно выполнить в режиме холецистографии с различными стимуляторами, в частности синтетическим холецистокинином или сорбитолом, которые вызывают сокращение ЖП. К сожалению, применение холецистокинина в настоящее время недоступно, а холецистография с другими стимуляторами — недостаточно стандартизированный метод. Для диагностики дисфункции СО можно применить эмпирическую скintiграфическую шкалу, с помощью которой можно провести количественную оценку пассажа желчи. Количественная билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc по информативности сопоставима с манометрией СО, в то же время при этом исследовании отсутствует риск развития осложнений, сопряженных с эндоскопическим канюлированием протоков в ходе манометрии.

ЭРХПГ. Из-за высокого риска возникновения осложнений и технических сложностей с целью диагностики ЭРХПГ следует использовать только в отдельных случаях, например при неясных изменениях протоков. В подавляющем большин-

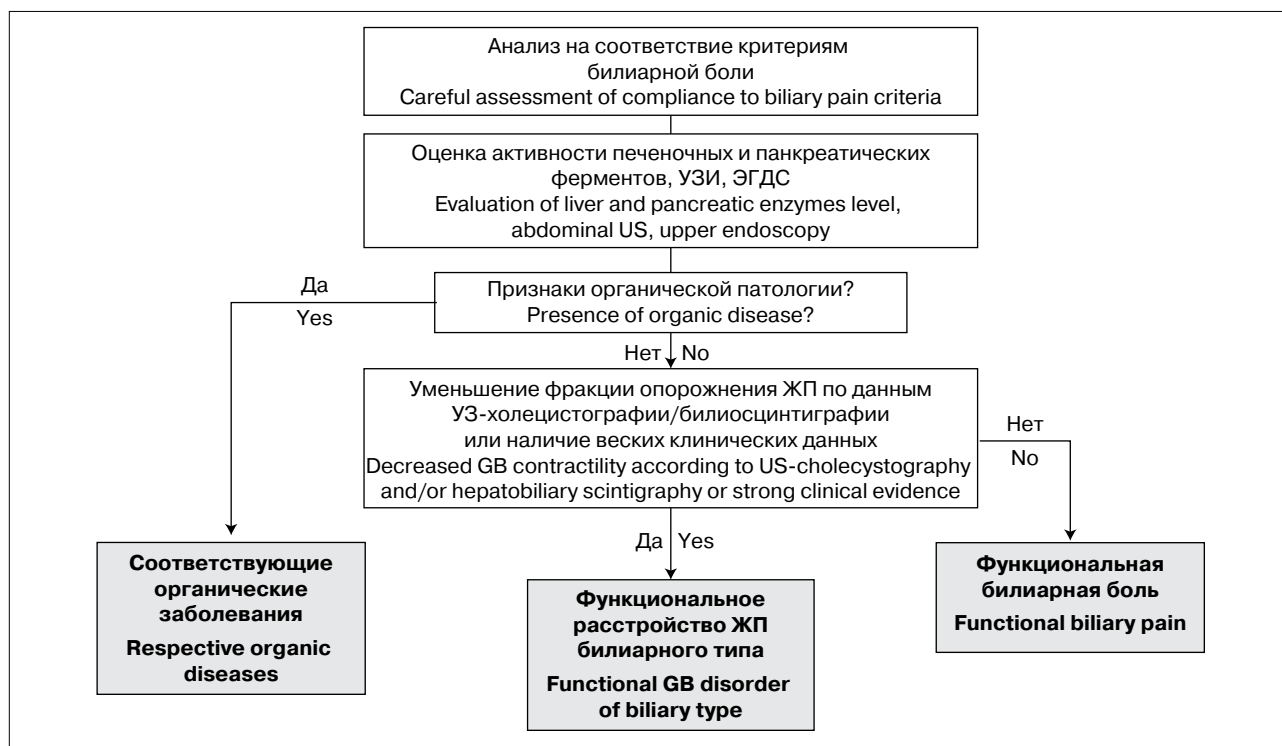


Рис. 1. Алгоритм диагностики дисфункции желчного пузыря

Fig. 1. Diagnostic algorithm for gallbladder dysfunction

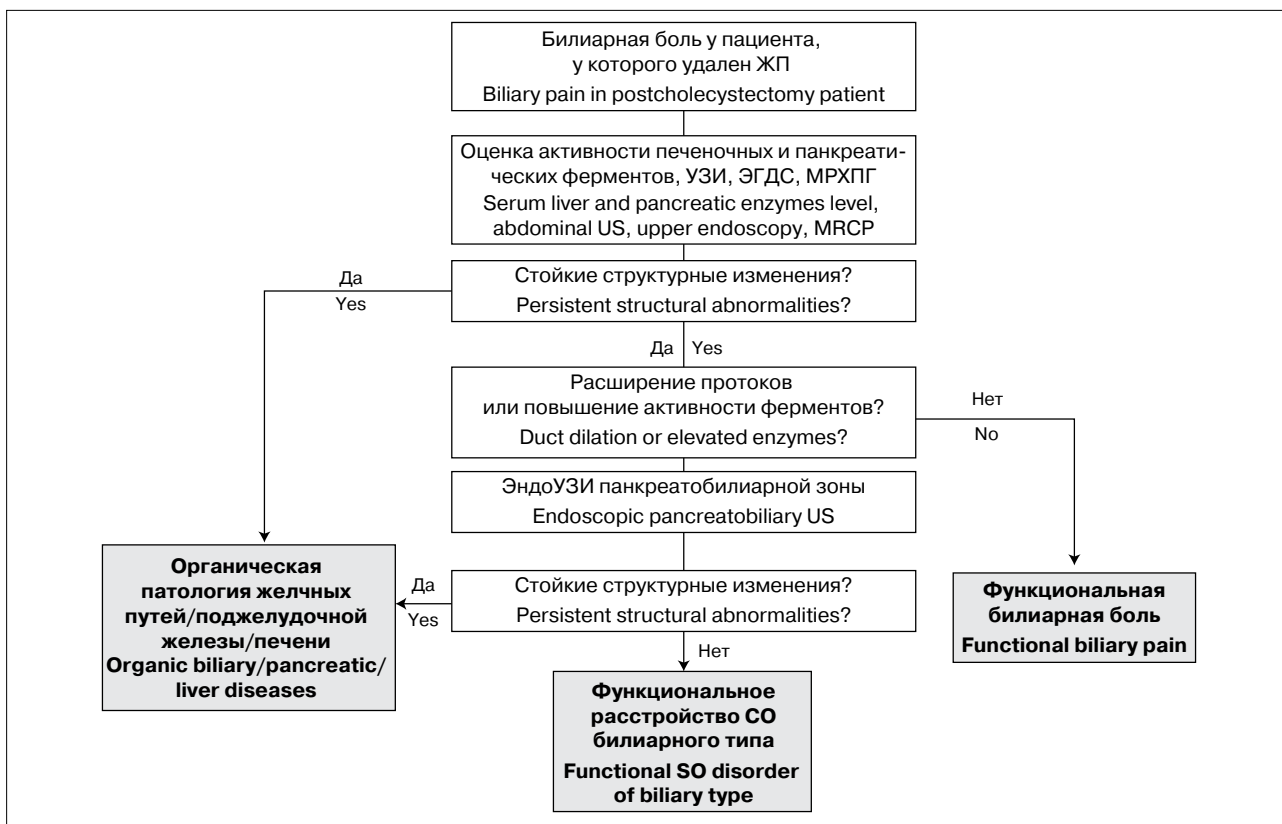


Рис. 2. Алгоритм диагностики дисфункции сфинктера Одди билиарного типа

Примечание. МРХПГ и эндоУЗИ являются практически взаимозаменяемыми методами; вопрос о выборе метода решают индивидуально

Fig. 2. Diagnostic algorithm for functional biliary sphincter of Oddi disorder Note. MRCP and EUS are almost interchangeable methods; the choice of specific method is carried out in dividually

стве случаев ЭРХПГ следует проводить только в рамках планируемого эндоскопического лечебного вмешательства — билиарной/панкреатической сфинктеротомии, установки временного панкреатического стента. В 3–10% случаях при проведении ЭРХПГ возникают осложнения (в частности, острый панкреатит), а при поражении СО их частота достигает 30%.

Манометрию для диагностики дисфункции СО выполняют исключительно редко, как правило, в том случае, если с помощью других методов не удастся получить убедительную информацию. В ходе манометрии производят эндоскопическое канюлирование и контрастирование протоков, что сопряжено с высоким риском развития осложнений (см. выше). Кроме того, как показало многоцентровое исследование EPISOD, результаты манометрии не имеют решающего значения при установлении диагноза, они могут варьировать в зависимости от опыта эксперта, интерпретации расположения зоны максимального базального давления, типа анестезии и других факторов.

3.4. Диагностические критерии

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) ЖП:

- характерная билиарная боль,
- отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ,
- дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40%) по данным УЗ-холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальная активность печеночных ферментов, амилазы/липазы и уровень прямого билирубина в крови.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) билиарной порции СО:

- характерная билиарная боль,
- повышение активности печеночных ферментов или расширение желчного протока,
- отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений,
- дополнительные подтверждающие признаки: нормальная активность амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии и манометрии СО.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) панкреатической порции СО:

- атаки панкреатита в анамнезе (характерная панкреатическая боль, активность амилазы/липазы в крови выше 3 норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации),
- исключение других причин развития панкреатита,
- отсутствие изменений по данным эндоУЗИ,
- дополнительный подтверждающий признак: характерные изменения по данным манометрии СО.

3.5. Дифференциальный диагноз

Ключевую роль в диагностике играют внимательный анализ характера боли (ее соответствие критериям билиарной боли) и исключение органической патологии желчных путей.

По клиническим признакам дискинезию желчных путей дифференцируют от других заболеваний, при которых может наблюдаться боль в верхнем отделе живота:

- синдрома раздраженного кишечника,
- функциональной диспепсии,
- гастропареза,
- острого гастрита,
- диспепсии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, желчного гастрита,
- язвенной болезни, симптоматических язв желудка и ДПК,
- билиарного сладжа,
- проявлений ЖКБ (желчная колика, калькулезный холецистит, холедохолитиаз),
- паразитоза, прежде всего жиардиаза (лямблиоз), инвазии печеночного и кошачьего сосальщика,
- панкреатита,
- заболеваний тонкой и толстой кишки,
- спаечной болезни,
- ишемической болезни сердца,
- плеврита,
- мочекаменной болезни,
- костохондрита, радикуло- и миопатии.

Анализ связи боли с определенными факторами помогает уже на раннем этапе. В том случае, если боль имеет четкую связь с приемом пищи («ранняя» или «поздняя») и выраженность ее уменьшается после приема антацидов/антисекреторных средств, обоснован диагноз кислотозависимых заболеваний (язвенная болезнь, функциональное расстройство по типу синдрома эпигастральной боли, острый и хронический гастрит). При наличии дискинетического симптомокомплекса (чувство переполнения, тяжести в эпигастральной области после еды, тошнота, отрыжка) необходимо исключить заболевания желудка и ДПК с синдромом нарушенной эвакуации (включая функциональное расстройство по типу постпрандиального дистресс-синдрома). Если появление или уменьшение выраженности боли связано с дефекацией и прохождением газов, следует заподозрить заболевание кишечника. При наличии связи боли с положением тела и болезненности при пальпации мест проекции нервных корешков и мышц в ее основе могут лежать мышечно-скелетные расстройства. Связь боли с приемом пищи и ее опоясывающий характер, предсказуемость появления/нарастания боли характерны для поражения поджелудочной железы.

Очень важно с уверенностью исключить наличие холедохолитиаза. Кроме того, причиной приступов боли могут быть идиопатический рециди-

вирующий панкреатит и панкреатит другой этиологии. В этих случаях решающую роль играют методы лучевой диагностики (МРХПГ, эндоУЗИ, компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием). Распознать ранние стадии панкреатита по данным лучевой диагностики сложно, поэтому необходимо продолжительное наблюдение за течением болезни. Иногда диагноз устанавливают на основании результатов эмпирической терапии, пробного панкреатического стентирования или эндоскопической папиллосфинктеротомии.

Неинвазивный метод билиосцинтиграфия может помочь в распознавании нарушений пассажа желчи.

Учитывая возможное сходство локализации боли, следует также исключить заболевания почек и рак толстой кишки.

У пациентов, у которых выявлены факторы риска, особенно при ретростернальном распространении боли, остро встает вопрос дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца.

Наблюдая за пациентами с функциональными расстройствами ЖП и СО, следует периодически проводить пересмотр диагноза во избежание ошибочной трактовки симптомов.

3.6. Течение и осложнения

Дискинезия ЖП имеет доброкачественное течение, хотя, предположительно, может служить фоном для развития ЖКБ.

Прогноз при дискинезии СО изучен недостаточно хорошо. Это расстройство, вызывая мучительные симптомы, может способствовать снижению трудоспособности, быть причиной частого обращения за медицинской помощью и пропусков работы. Заслуживает внимания изучение связи функционального расстройства СО с изменениями психоэмоционального состояния и другими функциональными заболеваниями органов пищеварения. Описаны отдельные случаи проведения холангиоеюностомии в связи с упорными симптомами дискинезии СО, сохраняющимися даже после эндоскопической папиллосфинктеротомии, однако принятие решения о выполнении такой операции — исключительно ответственный момент.

Наиболее важной проблемой при функциональном расстройстве СО представляется возможность развития атак острого панкреатита. Патогенетическая роль его в развитии хронического панкреатита не доказана. Примерно в трети случаев при так называемом идиопатическом рецидивирующем панкреатите выявляют гипертензию СО.

4. Лечение

Лечение дискинезий ЖП и желчных путей должно быть комплексным и включать не только

назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, оказывающих негативное влияние на регуляцию перистальтики и состояние расположенных рядом органов, отказ от приема препаратов, в значительной степени изменяющих перистальтическую активность и желчеотделение (в частности, эстрогенов), нормализация режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Большинству пациентов с дискинезией показано консервативное лечение, которое чаще проводят амбулаторно. При недостаточно ясном происхождении приступов боли, частых и выраженных приступах, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний целесообразна госпитализация пациентов. При явной неэффективности медикаментозной терапии дисфункции СО следует рассмотреть вопрос о выполнении эндоскопического вмешательства — папиллосфинктеротомии.

4.1. Диета

В период обострения дискинезии целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, выработанные много лет назад и сохраняющие свою актуальность в настоящее время. Необходимо защитить слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ от механического, термического и химического воздействия. Характер питания может быть приближен к диете № 5 по М.И. Певзнеру. В идеале пищу нужно принимать каждые 3 ч, отказаться от длительных перерывов в приеме пищи, желательно ограничить потребление животных жиров, пищи в жареном виде, экстрактивных веществ (крепкие мясные и рыбные бульоны, копчености и консервы), пряностей, приправ и специй (лук, чеснок, перец, горчица), маринадов, газированной фруктовой воды, пива, белого сухого вина, шампанского, кофе, цитрусовых. Пищу целесообразно готовить преимущественно путем варки, тушения, запекания, на пару. В течение 1,5–2 ч после приема пищи следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения. Полезны кисломолочные продукты (творог, кефир, йогурт невысокой жирности), каши (овсяная, гречневая) на воде или молоке низкой жирности, бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы, отварное мясо (нежирная говядина, куриная грудка). Полезен прием негазированной минеральной воды в подогретом виде по ½ стакана 4 раза в день за полчаса до еды. Вне периода обострения диету расширяют и при хорошей переносимости питание организуют по обычным рациональным принципам. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша.

Учитывая возможное влияние психоэмоционального состояния на регуляцию моторики и висцеральной чувствительности, следует обратить внимание на нормализацию ритма сна, режима дня, обеспечение достаточного отдыха. При наличии тревожно-депрессивных расстройств показано соответствующее обследование.

4.2. Фармакотерапия

Ниже дана оценка их эффективности с позиций медицины, основанной на доказательствах: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровень В (средний) — умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, используют цифровую шкалу уровня исследований: уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай—контроль», уровень 3 — мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

4.2.1. Спазмолитики

Учитывая тот факт, что в основе клинических проявлений при обеих формах дискинезии лежит появление «функциональной обструкции» оттока желчи/панкреатического секрета, в качестве медикаментозной терапии первого ряда обоснованно применение препаратов спазмолитического действия. При дискинезии ЖП основной мишенью действия спазмолитиков служит сфинктер пузырного протока, при дискинезии СО — сам сфинктер. Целесообразность назначения медикаментозной терапии по крайней мере части таких больных обосновано в ходе крупного исследования EPISOD. Во избежание нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам с максимальной селективностью действия на ЖКТ и желчные пути.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, *уровень убедительности рекомендаций* (УУР) назначать спазмолитики при дискинезиях желчных путей можно оценить как В, *уровень достоверности доказательств* (УДД) — 1–2. Несоответствие уровню А объясняется недостаточной однородностью критериев отбора пациентов в разных исследованиях.

Блокатор кальциевых каналов **нифедипин** и **нитраты** (нитроглицерин, нитросорбид под язык) понижают базальное давление в сфинктере и дают эффект с частотой до 75%. Недостаток этих препаратов — системное действие на систему

кровообращения. По мнению некоторых экспертов, быстродействующие нитраты целесообразно назначать при возникновении приступов билиарной боли в рамках функционального расстройства СО. Если приступы часто рецидивируют, можно использовать трансдермальные формы доставки нитратов (5 мг/сут).

Гиосцина бутилбромид — высокоселективный блокатор M_3 - и N-холинорецепторов, характеризующийся быстрым наступлением эффекта (уже на 15-й минуте после приема внутрь) и хорошим спазмолитическим потенциалом. Препарат характеризуется высокой безопасностью. Гиосцин можно применять как для купирования приступа (благодаря скорости действия) в дозе 10–20 мг внутрь или в суппозиториях, так и для курсового лечения по 10–20 мг 3 раза в день до еды в течение 10–30 дней.

Учитывая связь моторики кишечника и желчных путей, при лечении части пациентов эффективны препараты, нормализующие кишечную моторику и одновременно уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности мебеверин и тримебутин.

Мебеверин — селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Прямая блокада Na^+ каналов мебеверином расслабляет гладкомышечные клетки независимо от причины спазма. При этом, благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин не вызывает гипотонию кишечника. Доклинические исследования мебеверина продемонстрировали местный обезболивающий эффект сравнимый с локальными анестетиками, такими, как прокаин (новокаин), который обусловлен блокадой Na^+ каналов на окончаниях чувствительных нейронов, что препятствует проведению импульсов по нервным волокнам. Мебеверин в ряде клинических исследований показал эффективность в уменьшении боли и диспепсии при дисфункции сфинктера Одди у пациентов с дискинезией ЖВП и после удаления желчного пузыря. При применении мебеверина наблюдается нормализация нарушений желчевыделения и улучшение физико-химических свойств и состава желчи, что связано со снятием спазма сфинктера Одди и нормализацией оттока желчи. При острой спастической боли действие мебеверина проявляется уже через 15 мин после приема. Режим назначения мебеверина у данных пациентов — по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды курсовым лечением в течение 30 дней.

Тримебутин обладает комбинированным действием за счет влияния на опиоидные рецепторы ЖКТ (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим) и широко применяется в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. Тримебутин был эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией СО

III типа и значительной части пациентов с дисфункцией СО II типа (по Милуокской классификации). Особенно выраженное действие наблюдалось при отсутствии пролонгированного транзита желчи в ДПК по данным билиосцинтиграфии. Тримебутин применяют по 200 мг 3 раза в день в течение месяца.

Гимекромон представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля. Гимекромон выводится в желчь, и его спазмолитическое действие реализуется только на уровне желчных путей и начальных отделов тонкой кишки, что объясняет высокую селективность действия препарата на сфинктер желчного протока и СО. Предположительный механизм действия — увеличение содержания циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечном слое. Препарат оказывает также противовоспалительное и умеренно выраженное холеретическое действие. Абсорбция в системный кровоток не превышает 3%. Гимекромон улучшает отток желчи в ДПК и может способствовать снижению литогенности желчи. Гимекромон можно применять в режиме «по требованию» по 200–400 мг внутрь при появлении симптомов и в виде курсового лечения по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14–21 дней (имеется опыт более длительного безопасного применения).

Кроме того, в лечении дискинезии ЖП и желчных путей можно применять **ингибиторы фосфодиэстеразы** (в частности, дротаверин), хотя они не обладают высокой селективностью действия на желчные пути, а также **пинаверия бромид**, блокирующий кальциевые каналы гладкомышечных клеток.

4.2.2. Препараты комбинированного действия

Есть опыт эффективного применения **альверина** в сочетании с **симетиконом** (спазмолитик и пеногаситель), **экстракта из листьев артишока полевого** (содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи).

Препараты на основе **сырья растительного происхождения (кукурузные рыльца, шиповник, куркума, чистотел и др.)** и **полусинтетические холеретики (оксафенамид, никодин, циквалон)**, как правило, не только оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры желчных путей, но и обладают противовоспалительными и холеретическими свойствами (увеличивают секрецию электролитов и объем желчи). Растительные препараты также проявляют свойства прокинетиков, что может способствовать купированию проявлений заболеваний желудка и кишечника. В то же время они могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ,

поэтому следует внимательно контролировать их переносимость.

Препараты комбинированного действия, содержащие компоненты желчи, также следует применять с осторожностью, поскольку они могут вызвать раздражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и нежелательное повышение панкреатической секреции.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности препаратов комбинированного действия можно оценить как 2В–3С.

4.2.3. Урсодезоксихолевая кислота

Применение препаратов *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижать активность циклооксигеназы-2 и перекисного окисления), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Есть теоретические предпосылки для утверждения, что УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности УДХК при дискинезии желчных путей можно оценить как 2В.

УДХК можно применять в сочетании с селективным спазмолитиком СО гимекромомом или другими спазмолитиками. УДХК назначают в виде курсового лечения в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в 2 приема после еды в течение 2 нед — 2 мес. Курсы можно повторять, что определяется решением врача.

Опираясь на современные данные, УДХК нецелесообразно назначать при идиопатическом рецидивирующем панкреатите, который у трети больных ассоциирован с дискинезией СО. Под влиянием препарата возможно повышение панкреатической секреции, что в условиях нарушенного оттока может провоцировать обострения панкреатита.

4.2.4. Прокинетики

Для купирования симптомов дискинетического типа (дискомфортные ощущения, тошнота, вздутие в эпигастриальной области, выраженность которых увеличивается при употреблении жирной пищи) возможно применение **прокинетиков**, хотя их эффективность в купировании этих симптомов обусловлена скорее влиянием на моторику желудка и начальных отделов тонкой кишки. Рекомендовать курсовое лечение прокинетиками в качестве патогенетической терапии дискинезии в настоящее время оснований недостаточно (УДД 3С), особенно с учетом данных о нежелательных

явлениях при применении метоклопромида и домперидона. Прокинетический эффект итоприда гидрохлорида, демонстрирующего высокую эффективность при лечении симптомов функциональной диспепсии, обусловлен двойным механизмом действия — антагонизмом к дофаминовым рецепторам и блокаде ацетилхолинэстеразы.

4.2.5. Нестероидные противовоспалительные средства

Для купирования приступов боли при дискинезии (если диагноз четко обоснован) допустимо применять ненаркотические анальгетики в стандартных дозах (УДД ЗС).

Рекомендовать курсовое лечение нестероидными противовоспалительными средствами в качестве патогенетической терапии дискинезии оснований недостаточно (УДД ниже ЗС).

4.2.6. Антидепрессанты

При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов с целью лечения функциональной боли. Амитриптилин сначала назначают в малой дозе — по 10 мг перед сном. Эффективность лечения оценивают через 2 нед. При необходимости дозу увеличивают до 20 мг/сут. Длительность лечения определяют индивидуально, обычно она составляет как минимум 2 мес.

В соответствии с данными, опубликованными в литературе, УДД эффективности амитриптилина при дискинезии желчных путей можно оценить как ЗС.

Рекомендовать лечение ингибиторами обратного захвата серотонина или мелатонинергическими антидепрессантами в качестве патогенетической терапии дискинезии оснований недостаточно (УДД ниже ЗС), однако их можно применять при сопутствующих психопатологических расстройствах.

Предложен следующий подход к оценке эффективности медикаментозной терапии: пациент посещает врача ежемесячно в течение года. Если за это время симптоматика полностью купирована, эффект оценивают как полный, при уменьшении частоты и интенсивности приступов более чем на 50% регистрируют частичный ответ, если же эффект недостаточный, при функциональном расстройстве СО решают вопрос о проведении сфинктеротомии (см. ниже).

4.3. Другие аспекты консервативного лечения

Некоторые исследователи указывают, что нормализация индекса массы тела оказывает положительное влияние на нейрогуморальную регуляцию ЖП и СО, однако этот вопрос недостаточно изучен.

Предполагают, что коррекция психоэмоционального состояния может способствовать уменьшению проявлений дискинезии желчных путей. В этом отношении выраженный эффект могут дать меры психологической поддержки. Целесообразно проводить тестирование пациентов по шкале тревоги, депрессии и соматизации и при выявлении отклонений предпринимать соответствующие меры по коррекции этих нарушений, в частности проводить консультации психолога.

4.4. Эндоскопическое лечение

При обоснованном диагнозе дисфункции СО и отсутствии эффекта от консервативной терапии стандартным подходом является проведение *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ) в рамках ЭРХПГ. Предварительно можно выполнить манометрию СО.

При расстройстве функции билиарной порции СО показана ЭПСТ этой порции сфинктера, которая технически менее сложна. При нарушении функции панкреатической порции СО также стали более широко применять ЭПСТ данной порции, дополняя ее установкой временного панкреатического стента для улучшения оттока панкреатического секрета и профилактики реактивного панкреатита.

Частота развития осложнений ЭПСТ составляет 5–13%; осложнения, напрямую связанные с процедурой, — реактивный панкреатит, кровотечение (может возникнуть непосредственно по окончании вмешательства и в период до 2 нед после него) и перфорация.

При недостаточной обоснованности диагноза функционального расстройства СО достоинства ЭПСТ и риск, связанный с ее проведением, следует тщательно взвешивать, так как частота ассоциированных с ЭРХПГ осложнений (в частности, развития тяжелого панкреатита в ближайшие 7 дней) значительно выше, чем, например, при холедохолитиазе.

Клиническая эффективность ЭПСТ — полное купирование симптомов — составляет 70–80% (для дисфункции СО II типа по Милуокской классификации, которая в наибольшей степени соответствует функциональному расстройству СО по Римским критериям IV). При билиарной боли в отсутствие признаков дисфункции ЖП и СО (такая ситуация соответствует дисфункции СО III типа по Милуокской классификации) эффективность ЭПСТ не превышает 8–25%.

Причины возможной клинической неэффективности ЭПСТ:

- неадекватная сфинктеротомия, рестеноз, в подобных случаях можно рассмотреть вопрос о проведении баллонной дилатации;
- повышение давления в панкреатической порции СО, тогда как проведена только билиарная ЭПСТ. Стабильное повышение базального дав-

ления в панкреатической порции СО отмечается у 90% пациентов, у которых после билиарной ЭПСТ сохраняется боль или наблюдаются явления панкреатита. Проведение панкреатической ЭПСТ дает эффект у 60–90% таких пациентов. В качестве альтернативы можно установить малокалиберный панкреатический стент (диаметр 5–7 F) на срок до 3 мес;

- сохранение боли и отсутствие ожидаемого эффекта от ЭПСТ могут объясняться наличием хронического панкреатита.

5. Реабилитация

Важное место в реабилитации после периода обострений и в профилактике занимают лечебная физкультура, дозированная ходьба, плавание, санаторно-курортное лечение в санаториях Ессентуки, Железноводска, Пятигорска, Трускавца, Боржоми, Белокурихи, Моршина и др., употребление минеральных вод малой и средней минерализации (сульфатные, сульфатно-хлоридные с различным катионным составом — боржом, ессентуки № 4, Арзни, Смирновская, Славяновская). Эффективны водолечение (термальные и высокотермальные воды), физиотерапевтические процедуры, оказывающие

спазмолитическое и противовоспалительное действие.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика образования литогенной желчи (фактора, предрасполагающего к проявлению дискинезии желчных путей) предполагает устранение факторов, усиливающих секрецию холестерина в желчь и угнетение сократительной активности ЖП: рациональное питание (исключение избыточного потребления углеводов и холестерина, больших перерывов в приеме пищи), поддержание нормального индекса массы тела, достаточная двигательная активность, борьба с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), а также лечение фоновых заболеваний. Для профилактики приступов билиарной боли, развития острого «дисфункционального» панкреатита необходимо избегать употребления жирной и жареной пищи, чрезмерного количества пищи после продолжительного голодания, психоэмоциональных нагрузок, приема препаратов эстрогенов без веских оснований, нормализовать режим труда и отдыха. Профилактика обострения также подразумевает санаторно-курортное лечение (см. выше).

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

7. Quality of medical care estimation criteria

Критерии Criteria	УДД Evidence level – EL	УУР Evidence level – EL
ЭГДС EGDS	A (высокий) A (high)	1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force)
УЗИ органов брюшной полости Abdominal US	A (высокий) A (high)	1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force)
УЗ-холецистография US-cholecystography	A (высокий) A (high)	1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force)
Билиосцинтиграфия с препаратами имидодиацетил- ловой кислоты, меченной ^{99m} Tc Hepatobiliary scintigraphy ^{99m} Tc-labelled iminodiacetic acid	A (высокий) A (high)	1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force)
МРХПГ MRCP	A (высокий) A (high)	1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force)
ЭндоУЗИ панкреатобилиарной зоны EUS of pancreatobiliary area	A (высокий) A (high)	1 (высокой силы) 1 (high gradehigh force)
Проведение терапии спазмолитиками (ATX A03A) Antispasmodic treatment (ATC code A03A)	B (промежуточный) B (intermediate)	1–2 (высокой–умеренной силы) 1–2 (high–moderate grade)
Проведение терапии препаратами УДХК (ATX A05A) Treatment by UDCA drugs (ATC code A05A)	B (промежуточный) B (intermediate)	2 (умеренной силы) 2 (moderate grade)

Приложение 1. Методология разработки клинических рекомендаций

Цель предлагаемых рекомендаций — довести до сведения практикующих врачей современные представления об этиологии и патогенезе дискинезии, познакомить их с применяемыми в настоящее время алгоритмами ее диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гастроэнтерологи,
- врачи-терапевты
- врачи общей практики (семейная медицина).

Уровни достоверности доказательств: уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой, и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; уровень В (средний) — умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; уровень С (низкий) характеризуется

слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении. Кроме того, использована цифровая шкала уровня исследований: уровень 1 — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, уровень 2 — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай—контроль», уровень 3 — мнение экспертов, основанное на собственных клинических наблюдениях.

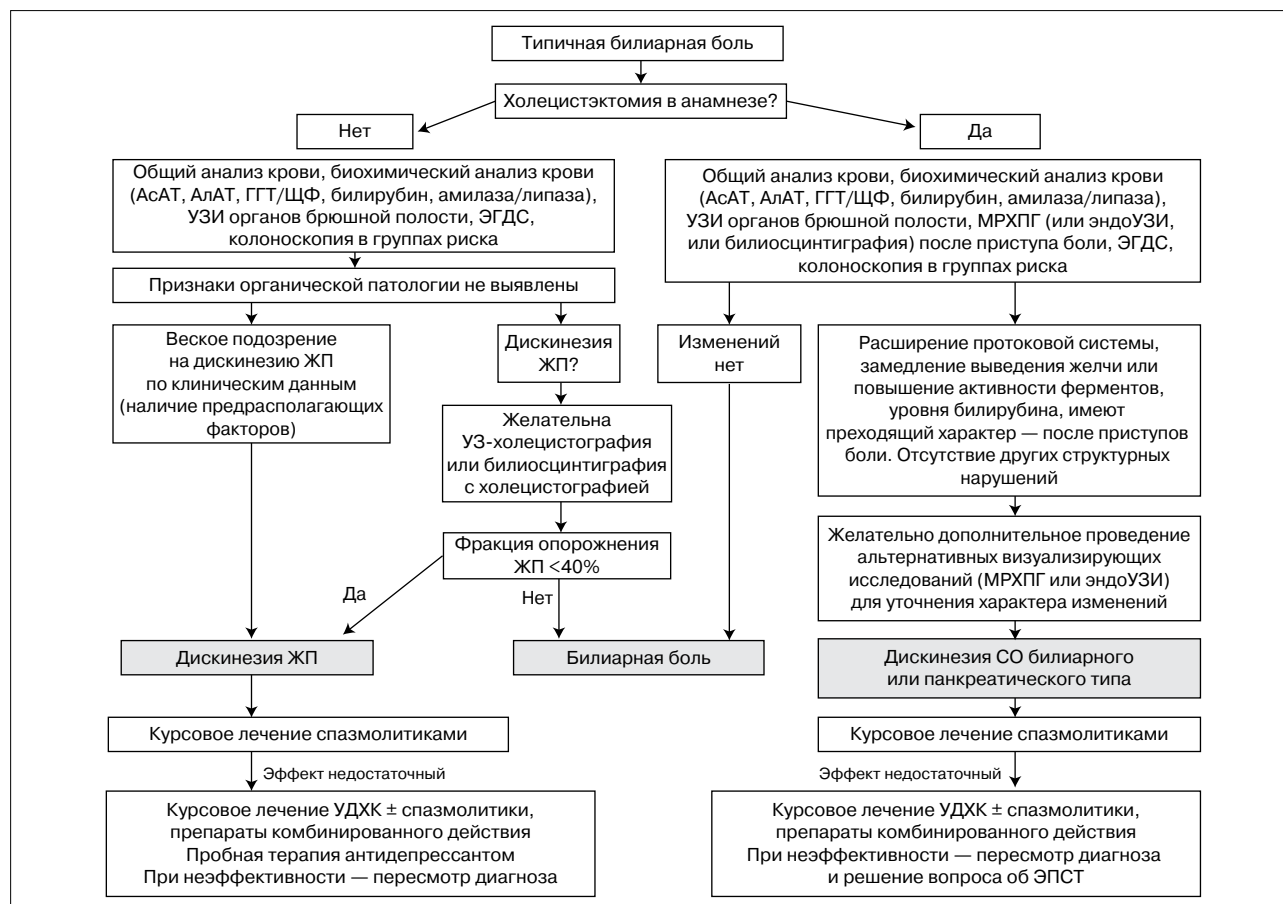
Обновление клинических рекомендаций — 1 раз в 3 года.

Приложение 2. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля»

Приложение 3. Алгоритм ведения пациентов с дискинезией желчного пузыря и желчных путей



Приложение 4. Информация для пациента

Дискинезии ЖП и желчных путей — заболевания, при которых нарушается способность к своевременному выведению желчи в кишечник в связи с возникновением спазма мышечной оболочки. Причины их развития не всегда ясны, во многих случаях оно объясняется влиянием психоэмоциональных и гормональных факторов, перенесенной операции по удалению ЖП. Вероятно, также играют роль нарушение текучести желчи и слабовыраженное воспаление в стенке желчных путей. Дискинезия относится к так называемым функциональным расстройствам, и для установления диагноза дискинезии желчных путей необходимо исключить органические заболевания, при которых определяются явные структурные изменения. В связи с этим каждому пациенту

обязательно проводят УЗИ органов брюшной полости и ЭГДС, а при отсутствии убедительных данных — и более сложные исследования. Необходимо также наблюдение, чтобы своевременно обнаружить другие симптомы и диагностировать органическую патологию. Общий прогноз течения дискинезий, как правило, благоприятный. Однако в связи с наличием негативных симптомов (приступы тягостной боли) необходимо проводить лечение, которое обычно начинают с назначения спазмолитиков, часть из которых дает также противовоспалительный эффект, а при их неэффективности добавляют антидепрессанты также в малых дозах и УДХК. В случае неэффективности лекарственной терапии при дискинезии СО проводят эндоскопическое вмешательство, позволяющее восстановить отток желчи, — папиллосфинктеротомию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.*, ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 700 с. 616.3 Г22 6 [*Ivashkin V.T., Lapina T.L.*, eds. Gastroenterology: national manual. М.: GEOTAR-Media; 2008. 700 p. 616.3 G22 6].
2. *Калинин А.В., Хазанов А.И.*, ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.: Миклош; 2007. 600 с. 616.3 Г22 [*Kalinin A.V., Khazanov A.I.*, eds. Gastroenterology and hepatology: diagnostics and treatment: Manual for physicians. М.: Miklosh; 2007. 600 p. 616.3 G22].
3. *Ивашкин В.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с. 616.3 К49 12 [*Ивашкин В.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 182 с. 616.3 К49 12].
4. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлбыстин А.В., Бугверов А.О.* Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2008. 170 с. 616.3 Н20 [*Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O.* The most common gastrointestinal and liver diseases: manual for general practitioners. М.: Litterra; 2008. 170 p. 616.3 Н20].
5. *Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А.* и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011;21(3):28 [*Pantsyrev Yu.M., Shapovalyants S.G., Chernyakevich S.A.* et al. Functional postcholecystectomy sphincter of Oddi disorders. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2011; 21(3):28].
6. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией В.Т. Ивашкина, А.О. Бугверова. М.: Литтерра; 2009. 624 с. 615.2 Р27 [Rational pharmacotherapy in hepatology: manual for general practitioners/editors: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. М.: Litterra; 2009. 624 p. 615.2 Р27].
7. *Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., Del Piano M., Alimonti P.* Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27(5-6):223-31.
8. *Arguedas M.R., Linder J.D., Wilcox C.M.* Suspected sphincter of Oddi dysfunction type II: empirical biliary sphincterotomy or manometry-guided therapy? *Endoscopy* 2004;36:174-8.
9. *Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Tooouli J.* Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr; 130(5):1498-509.
10. *Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J.* Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309(5):G377-G386.
11. *Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D., Pandol S.J.* Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Front Nutr* 2017;4:1. doi:10.3389/fnut.2017.00001.
12. *Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Mönnikes H., Naliboff B.D.* Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1492-7.
13. *Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P.* et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: The EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:2101.
14. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1420-9.
15. *Guarino M.P.L., Carotti S., Morini S., Perrone G., Behar J., Altomare A.* et al. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut* 2008; 57(12):1740-1.
16. *Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56:815-20.
17. *Guelrud M., Mendoza S., Rossiter G., Villegas M.I.* Sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1990;35:38-46.

18. Heetun Z.S., Zeb F., Cullen G., Courtney G., Aftab A.R. Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:327-33.
19. Hogan W.J., Geenen J.E., Dodds W.J. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment. *Sem Liv Dis* 1987;7:302-10.
20. Jagannath S., Kalloo A.N. Efficacy of biliary scintigraphy in suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep* 2001 Apr; 3(2):160-5.
21. Jensen S.W. Postcholecystectomy Syndrome. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/192761-overview> (дата обращения: 01.04.2017 г.).
22. Kalaitzakis E., Ambrose T., Phillips-Hughes J., Collier J., Chapman R.W. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry. *BMC Gastroenterol* 2010;10:124.
23. Khashab M.A., Watkins J.L., McHenry L., Lazzell-Pannell L., Schmidt S., Sherman S., Lehman G.A., Fogel E.L. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies. *Endoscopy* 2010;42:369-74.
24. Lacy B.E., Weiser K., Kennedy A. Botulinum toxin and gastrointestinal tract disorders: panacea, placebo, or pathway to the future? *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)* 2008 Apr;4(4):283-95.
25. Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U. et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol* 2010 Sep 1;588(Pt 17):3295-305.
26. Petersen B.T. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. *Gastrointest Endosc* 2004;59:670-87.
27. Pfau P.R., Banerjee S., Barth B.A., Desilets D.J., Kaul V., Kethu S.R., Pedrosa M.C., Pleskow D.K., Tokar J., Varadarajulu S. et al. Sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1175-80.
28. Rolny P., Geenen J.E., Hogan W.J. Post-cholecystectomy patients with «objective signs» of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 1993;39:778-81.
29. Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment. *JOP* 2001;2:382-400.
30. Silverman W.B., Slivka A., Rabinovitz M., Wilson J. Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. *Dig Dis Sci* 2001;46:278-81.
31. Sgouros S.N., Pereira S.P. Systematic review: sphincter of Oddi dysfunction – non-invasive diagnostic methods and long-term outcome after endoscopic sphincterotomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:237-46.
32. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 (Suppl 1):171-4.
33. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 Dec 7; 20(45):16891-901.
34. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000 Jul; 95(7):1702-7.
35. Tse F., Liu L., Barkun A.N., Armstrong D., Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:235-44.
36. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.M., Gasmi M., Grimaud J.C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012;18:1610-5.
37. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., Wiersma M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L. et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:294-9.
38. Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:202-7.
39. Wilcox C.M. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015 May 21;21(19): 5755-61.
40. Yaghoobi M., Pauls Q., Durkalski V., Romagnuolo J., Fogel E.L., Tarnasky P.R. et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015;47(10):884-90.
41. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В. и соавт. Оценка эффективности Дюспаталина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Эксперимент клин гастроэнт* 2007; 2:20-125 [Mayev I.V., Samsonov A.A., Ulyankina Ye.V. et al. Efficacy of Duspatalin in comprehensive treatment of chronic acalculous cholecystitis and biliary dysfunction. *Eksperiment klin gastroenterol* 2007; 2:20-125].
42. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Эксперимент клин гастроэнт* 2002;4:1-3 [Ilchenko A.A., Byistrovskaya Ye.V. Experience of Duspatalin application at functional sphincter of Oddi disorders in postcholecystectomy patients. *Eksperiment klin gastroenterol* 2002; 4:1-3].

Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени

И.А. Куркина, М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Н. Зозуля, В.И. Лещенко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Infusion therapy for chronic liver diseases

I.A. Kurkina, M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.N. Zozulya, V.I. Leschenko

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Представить современные возможности комплексной инфузионной терапии при различных заболеваниях печени, показания и противопоказания к использованию основных групп кровезаменителей, а также патогенетически обоснованные подходы к их назначению.

Основные положения. Хронические и острые заболевания печени сопровождаются эндогенной интоксикацией, дизэлектролитемией, нарушением кислотно-основного состояния, тканевой и клеточной гипоксией. Инфузионная терапия с использованием современных плазмозамещающих растворов позволяет проводить более эффективное лечение данной группы пациентов. Применение основных групп инфузионных растворов, а также комплексных препаратов антигипоксантов помогает корректировать нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, проводить детоксикацию организма, восстанавливать онкотическое давление крови при отечно-асцитическом синдроме и белково-энергетической недостаточности, а также предупреждать нарушение функции почек у пациентов с циррозом печени и его осложнениями. В комплексном лечении пациентов с заболеваниями печени широко используют современные инфузионные средства (антигипоксантами/антиоксидантами), содержащие фармакологически активные субстраты метаболизма, к которым относятся и сукцинат-содержащие препараты, разработанные на основе янтарной кислоты и её солей. Предполагают, что

Aim of review. To present modern options of comprehensive infusion therapy at various liver diseases, indications and contraindications for application of basic blood substitute groups, and pathogenetically justified approaches for their use.

Summary. Chronic and acute liver diseases are associated to end the genius intoxication, electrolyte disorders, shift of acid-base state, tissue and cellular hypoxia. Infusion therapy with application of modern plasma substitute solutions provide increase in treatment efficacy for this group of patients. Application of basic group infusion solutions along with complex anti-hypoxia agents helps to correct water and electrolyte imbalance as well as disorders of acid-base state, carry out body detoxication, normalize blood pressure, treat edema and ascites syndrome, protein-energy malnutrition, prevent renal value and other complications in liver cirrhosis patients. Comprehensive treatment of liver diseases includes application of modern infusion agents (anti-hypoxia/anti-oxidation) containing pharmacologically active metabolic substances that include succinate-containing drugs developed on the basis of succinic acid and its salts. Succinic acid is presumed to act as the paracrine agent produced by damage hepatocytes (e.g. at ischemia), affecting pericytes (Ito's cell) in the liver through SUCNR1-receptors. It results activation of pericytes providing synthesis of extracellular matrix components that are involved in metabolism and regeneration of liver parenchyma cells.

Куркина Ирина Александровна — заведующая отделением клинической трансфузиологии Лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, врач-трансфузиолог высшей категории

Kurkina Irina A. — head of clinical transfusiology department, laboratory hematological and transfusiological complex, Clinical center, Sechenov University, transfusiology doctor

Поступила: 13.02.2018 / Received: 13.02.2018

янтарная кислота может выступать как паракринный агент, выделяемый поврежденными гепатоцитами (например, при ишемии), оказывающий воздействие на перициты (клетки Ито) в печени через рецепторы SUCNR1. Это обуславливает активацию перицитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы.

Заключение. Включение в программу инфузионной терапии при хронических заболеваниях печени препаратов на основе янтарной кислоты приводит к уменьшению выраженности основных клинических синдромов (интоксикационного, астеновегетативного, диспепсического, холестатического), а у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью — к улучшению синтетической функции печени.

Ключевые слова: инфузионная терапия, гепатит, цирроз печени, альбумин, янтарная кислота.

Conclusion. Addition of succinic acid-based medications to infusion therapy program for chronic liver diseases provides alleviation of basic clinical syndromes (intoxication, asthenic and autonomous nervous disorders, dyspeptic, cholestatic), and at patients with hepatocellular failure improvement of protein-synthetic liver function.

Key words: infusion therapy, hepatitis, liver cirrhosis, albumin, succinic acid.

Для цитирования: Куркина И.А., Маевская М.В., Тихонов И.Н., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):81-87
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-81-87

For citation: Kurkina I.A., Mayevskaya M.V., Tikhonov I.N., Zozulya V.N., Leshchenko V.I. Infusion therapy for chronic liver diseases. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 8(3):81-87
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-81-87

Инфузионная терапия — внутрисосудистое введение растворов в объемах, сопоставимых с объемом циркулирующей плазмы, для возмещения дефицита функций крови и коррекции патологических состояний организма человека.

Задачи, которые позволяет решить адекватная инфузионная терапия:

- восполнение объема циркулирующей крови и ликвидация гиповолемии,
- восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния,
- устранение нарушений реологических и коагуляционных свойств крови,
- детоксикация организма,
- улучшение микроциркуляции и перфузии тканей,
- парентеральное питание.

Инструментом инфузионной терапии являются кровезамещающие растворы (кровезаменители) — водные растворы органических и неорганических веществ [1].

Идею о возможности введения жидкостей в кровотоки высказал ещё в 1616 г. Уильям Гарвей. Первые эксперименты с внутривенным введением животных различных растворов были выполнены в 1656 г. врачом К. Рап, который переливал собакам эль, вино, молоко. Первый успешный опыт инфузионной терапии был проведен почти 180 лет спустя, в 1832 г., когда во время эпидемии холеры английский врач Т. Латта для борьбы с обезвоживанием организма влил

больному раствор хлорида натрия (поваренная соль). 10 июля 1881 г. Н. Ландерер впервые применил знаменитый физиологический раствор — изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия. В 1869 г. русский физиолог И.П. Тарханов в экспериментах и на практике обосновал возможность предотвращения смерти от обескровливания путем введения в кровеносное русло солевых растворов. В 30-е годы прошлого столетия под руководством А.Н. Филатова начали проводить первые отечественные разработки коллоидных кровезамещающих препаратов. В середине XX века бурное развитие реаниматологии способствовало ускорению процессов создания новых коллоидов, кристаллоидов и растворов, способных переносить кислород. В настоящее время арсенал инфузионных средств очень большой.

Существует несколько классификаций кровезамещающих растворов. Наибольшее практическое значение имеет классификация кровезаменителей, созданная О.К. Гавриловым (1973).

1. Гемодинамические кровезаменители, производные:

- гидроксипропилкрахмала,
- желатины,
- декстрана,
- полиэтиленгликоля,
- сбалансированные.

2. Регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния:

- электролитные растворы,
- осмодиуретики.

3. Препараты для парентерального питания:

- смеси аминокислот,
- жировые эмульсии,
- углеводы и спирты.

4. Инфузионные антигипоксанта/антиоксиданты:

- растворы фумарата,
- растворы сукцината.

5. Кровезаменители с функцией переноса кислорода.

6. Дезинтоксикационные кровезаменители.

7. Кровезаменители комплексного действия.

Отдельную группу составляют препараты крови (альбумин).

Эндогенная интоксикация, сопровождающая хронические заболевания печени, — одна из причин их тяжёлого течения и низкой эффективности проводимой терапии. Основными патогенетическими звеньями эндотоксикоза являются нарушение кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, микроциркуляции и реологических свойств крови. Инфузионная терапия служит важным инструментом в комплексном лечении пациентов с заболеваниями печени. Проводимая им инфузионная плазмозамещающая терапия имеет этапный характер, при этом на каждом этапе решают определенные задачи. Для решения каждой из них необходимо выбрать оптимальную инфузионную среду и допустимую объёмную нагрузку.

Восполнение объема циркулирующей крови и ликвидация гиповолемии, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния — первые из главных задач, решаемых с помощью инфузионной терапии.

Для восстановления водно-электролитного баланса при внеклеточной (изотонической и гипотонической) дегидратации (после рвоты, диареи, обильного потоотделения) пациентам с хроническими заболеваниями печени назначают сбалансированные полиионные растворы (стерофундин изотонический, раствор Рингер-ацетата) [2].

С целью нормализации показателей калия и магния используют щелочной раствор, содержащий калий и магний в увеличенном количестве и 5% глюкозу (нормофундин-Г-5), под контролем уровня глюкозы крови.

В случае развития клеточной (гипертонической) дегидратации (при недостаточном потреблении воды, приёме осмотических диуретиков), характеризующейся гипернатриемией и метаболическим ацидозом, пациентам вводят гипотонические гипоосмолярные электролитные растворы. При гиперкалиемии переливают раствор «Дисоль», при снижении уровня калия проводят инфузии раствора «Ацесоль», обеспечивающего также быструю и отсроченную коррекцию ацидоза.

Для коррекции метаболического ацидоза, сопровождающего эндотоксикоз, при лечении

пациентов с заболеваниями печени используют растворы электролитов с избытком оснований, резервная щёлочность которых обеспечивается бикарбонатом, ацетатом и малатом. При необходимости быстрой коррекции ацидоза применяют раствор «Трисоль», содержащий бикарбонатный буфер. Отсроченная коррекция ацидоза достигается инфузией растворов «Плазма-лит 148», «Хлосоль», «Рингер-ацетат», «Йоностерил».

Следует помнить, что лактат натрия — рацемическая соль, которая медленно окисляется в клетках печени до бикарбоната и D-формы, участвующей в синтезе гликогена. С учётом этого использование раствора Рингер-лактата, раствора Хартмана, содержащих лактатный буфер, нежелательно в том случае, если pH крови пациента ниже 7,5 или имеется выраженное нарушение функции печени, неспособной обеспечить адекватный метаболизм лактата, что приводит к нарастанию тяжести алкалоза [3].

Следующая по важности задача инфузионной терапии при хронических заболеваниях печени — устранение нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, улучшение микроциркуляции и перфузии тканей. Эту задачу решают с помощью гемодинамических кровезаменителей, реологический эффект инфузий которых определяется прежде всего гемодилюцией и уменьшением вязкости крови, в результате чего улучшается микроциркуляция, повышается эффективность транспорта кислорода. Эффективными гемодилютантами являются кровезаменители на основе модифицированного желатина (гелофузин), которые используют для поддержания коллоидно-онкотического давления и объема циркулирующей плазмы у пациентов с заболеваниями печени при гиповолемических состояниях.

Растворы гидроксипропилоккрахмала и декстранов обладают нефротоксичностью, которая проявляется синдромом острого гиперонкотического повреждения почек. Кроме того, установлено дезагрегационное действие этих растворов [1], в связи с чем их применение при лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени, сопровождающимися нарушением функции почек или гипокоагуляционным синдромом, допустимо только по жизненным показаниям при острой гиповолемии.

Высоким волемическим коэффициентом обладают растворы альбумина, которые включают в инфузионную программу при лечении пациентов с нарушением функций печени. Эффекты альбумина разнообразны: коррекция коллоидного осмотического (онкотического) давления крови после проведения объёмного (более 5 л) лапароцентеза (из расчета 8 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости), при инфекционных осложнениях цирроза печени, в первую очередь *спонтанном бактериальном перитоните* (СБП), гепато-

ренальном синдроме (наряду с терлипрессином) и другой патологии, в том числе за счет уменьшения выработки провоспалительных субстанций, например фактора некроза опухоли альфа; транспорт различных биологически активных молекул и лекарств (этот эффект положен в основу так называемого альбуминового диализа — системы MARS и «Прометей»); антиоксидантное действие и эндотелиопротективный эффект [4]. Вопрос о целесообразности длительного использования альбумина для лечения асцита и предупреждения его рецидива до сих пор обсуждается, и говорить о влиянии регулярного введения раствора альбумина (200 мл каждые 2 нед) на долгосрочный прогноз у пациентов в настоящий момент преждевременно [5].

Критерии назначения раствора альбумина с целью профилактики острого повреждения почек при СБП и других инфекционных осложнениях цирроза печени до сих пор не разработаны. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что введение раствора альбумина обоснованно в случае повышения уровней общего билирубина (более 4 мг/дл) и креатинина (более 1 мг/дл) к моменту установления диагноза. Тем не менее до получения однозначных данных в Практическом руководстве Европейской ассоциации по изучению печени рекомендуется облигатное введение альбумина (наряду с антибиотиками широкого спектра действия) всем пациентам с СБП [6, 7].

Эффективность терапии раствором альбумина при других инфекционных осложнениях, кроме СПБ, не доказана, хотя результаты одного рандомизированного исследования обнадеживают [8].

Парентеральное питание применяют в комплексной инфузионной терапии пациентов с хроническими заболеваниями печени при нарушении её синтетической функции. Коррекцию белково-энергетической недостаточности тяжёлой степени у пациентов с заболеваниями печени осуществляют комплексными препаратами «3 в 1», в состав которых входят растворы аминокислот, глюкозы и жировой эмульсии (кабивен, оликлиномель и др.). Нарушения детоксикационной функции печени обуславливают накопление ароматических аминокислот и аммиака в крови, что является одной из причин развития энцефалопатии [9]. При осложнённом течении заболевания с развитием печёночной энцефалопатии и печёночной недостаточности используют специальные растворы аминокислот (аминостерил-Н гепа, аминоклазмаль гепа) в комбинации с жировыми эмульсиями или, при нарушении липидного обмена, растворами глюкозы в качестве энергоносителя. Для коррекции аминокислотного равновесия при печёночной энцефалопатии показаны препараты аминокислот с разветвлённой боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов

в головном мозге, рекомендуемая доза — 0,3 г/кг в сутки [10]. При введении указанных аминокислот в этой дозе в сочетании с глюкозой в дозе 5 г/кг в сутки эффект наступает в среднем через 8 ч: нормализуется уровень аминокислот с разветвлённой боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин), снижается уровень аммиака в крови, печёночная энцефалопатия переходит в более легкую стадию.

В последние годы установлена взаимосвязь процессов свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и гепатоцеллюлярного повреждения. При хронических поражениях печени развивается тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, уменьшаются запасы АТФ, в результате чего образуются свободные радикалы и активизируется перекисное окисление липидов, при этом повреждаются клеточные мембраны (цитоплазматическая, митохондриальная) [11]. Универсальным подходом при проведении патогенетической терапии больным с хроническими заболеваниями печени является применение средств, способствующих восстановлению энергетического потенциала клеток в условиях тканевой гипоксии и протекции клеточных мембран от факторов оксидативного стресса. Коррекция нарушений функционирования антиоксидантных систем организма с помощью препаратов антиоксидантного действия является одним из перспективных направлений нормализации клеточного метаболизма, поскольку способствует восстановлению функциональной активности гепатоцитов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов печени [11].

В комплексном лечении пациентов с заболеваниями печени широко используют современные инфузионные средства (антигипоксанты/антиоксиданты), содержащие фармакологически активные субстраты метаболизма. К ним относятся и сукцинатсодержащие препараты, разработанные на основе янтарной кислоты и её солей, — реамберин и ремаксол.

В последние годы при лечении данной группы больных широко применяют ремаксол — полиионный инфузионный гепатотропный препарат. В состав раствора входят такие активные компоненты, как янтарная кислота, N-метилглюкамин (меглумин), рибоксин (инозин), метионин и никотинамид, а также электролиты — натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид. Наиболее активным компонентом является янтарная кислота — универсальный энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса. В физиологических условиях она диссоциирована, являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакций трикарбоновых кислот Кребса, поэтому название её аниона — сукцинат — часто используют как синоним янтарной кислоты. При этом мощность системы энергопродукции, использующей сукцинат, в сотни раз

превосходит мощность всех других систем энергообразования организма. Преимущества сукцината наиболее выражены в условиях гипоксии, когда НАД-зависимое клеточное дыхание угнетено. Янтарная кислота активирует клеточное дыхание, обеспечивая утилизацию кислорода тканями на фоне восстановления НАД-зависимого клеточного дыхания, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению, участвует в энергообеспечении [12].

Предполагают, что янтарная кислота может выступать как паракринный агент, выделяемый поврежденными гепатоцитами (например, при ишемии), оказывающий воздействие на перициты (клетки Ито) в печени через рецепторы SUCNR1. Это обуславливает активацию перицитов, обеспечивающих синтез компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в метаболизме и регенерации клеток печеночной паренхимы [13].

Ремаксол увеличивает скорость анаэробного гликолиза, при этом обеспечивается поставка готового НАД⁺ и уменьшаются проявления жировой дистрофии гепатоцитов.

Рибоксин (инозин) — производное пурина, структурный предшественник АТФ. Благодаря инозину увеличивается содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых для ресинтеза не только макроэргов (АТФ и ГТФ), но также вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) и нуклеиновых кислот.

Никотинамид активирует НАД-зависимые ферментные системы. Кроме того, он обладает свойствами нестероидного анаболика, ускоряющего репаративную регенерацию гепатоцитов [13]. Никотинамид — важный компонент кодегидрогеназы I (НАД) и II (НАДФ), участвующих в окислительно-восстановительных процессах в клетке, он ликвидирует дефицит витамина РР [14].

Метионин, являясь незаменимой аминокислотой, регулирует жировой и белковый обмен, препятствует отложению молекул нейтральных липидов в печени и служит кофактором реакций трансметилирования, необходимых для протекания синтетических процессов в гепатоцитах. Метионин участвует в метаболических реакциях трансметилирования, транссульфирования и аминпропилирования, способствует увеличению текучести мембран гепатоцитов, восполняет запасы глутатиона. Кроме того, под влиянием метионина аденосилтрансферазы из метионина в организме образуется S-аденозилметионин.

Наиболее выраженное действие ремаксол оказывает на проявления токсемии, цитолиза и холестаза, что позволяет использовать его в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Эффективность препарата установлена при вирусных (хронический вирусный гепатит С), лекар-

ственных (противотуберкулезными агентами) и токсических (этанолом) поражениях печени.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Б., 45 лет. При профилактическом осмотре в отсутствие жалоб выявлено повышение активности АсАТ до 130 ед/л (0–35), АлАТ до 56 ед/л (0–49), ГГТ до 120 ед/л (0–73). Тесты на маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Лекарственные средства не принимает. Употребление алкоголя не отрицает, при оценке рисков с помощью опросника CAGE получен положительный ответ на два вопроса, т.е. выявлена скрытая алкогольная зависимость. Результаты заполнения опросника AUDIT (12 баллов) также подтверждают наличие алкогольной зависимости. Объективно при поступлении в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко: состояние удовлетворительное, ИМТ 27 кг/м². Единичные сосудистые звездочки на коже спины. Над легкими дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=Ps=72 в минуту. АД 130 и 80 мм рт. ст. Живот в объеме не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края правой реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка отчетливо не пальпируется. Дефекация регулярная, кал без патологических примесей. Диурез достаточный. Симптомы «поколачивания» отрицательные с обеих сторон. Отеков нет.

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови и мочи, иммуноглобулины, электрофорез белков сыворотки, коагулограмма без клинически значимых отклонений. АсАТ 120 ед/л (0–35), АлАТ 53 ед/л (0–49), ГГТ 96 ед/л (0–73), альбумин 4,2 г/дл (3,2–4,9), глюкоза 5,8 ммоль/л (3,5–5,6), липидный спектр: общий холестерин 6,3 (3,2–5,6 ммоль/л), триглицериды 3,1 (0,4–1,7 ммоль/л), ЛПВП 1,6 (>1,56 ммоль/л), ЛПОНП 0,6 (0,19–0,77 ммоль/л), ЛПНП 4,1 (<4,2 ммоль/л). УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатомегалии (правая доля печени 160 мм, левая — 84 мм, хвостатая — 41 мм), контуры печени нечеткие, паренхима с признаками выраженного стеатоза. Селезенка 90×40 мм. Воротная и селезеночная вены не расширены. ЭГДС: эрозивно-язвенных изменений, варикозно-расширенных вен в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке не обнаружено.

Клинический диагноз: стеатогепатит смешанной этиологии (алкогольный + на фоне гиперлипидемии и избыточной массы тела).

Лечение: гиполипидемическая диета, исключение алкоголя, умеренная физическая нагрузка (не менее 150 мин интенсивных физических нагрузок в течение недели). Внутривенное вве-

дение витаминов группы В, ремаксоло [400 мл внутривенно капельно № 10, скорость инфузии 40–60 кап/мин (2–3 мл/мин)]. Динамика биохимических показателей через 10 дней терапии: АсАТ 48 ед/л, АлАТ 24 ед/л, ГГТ 86 ед/л, общий холестерин 5,7 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л.

При хроническом гепатите сочетанной этиологии применение ремаксоло благодаря его комплексному гепато- и цитопротективному действию позволяет добиться быстрой положительной динамики показателей некротически-воспалительного процесса в ткани печени.

Клиническое наблюдение 2

Пациент О., 40 лет, находился под наблюдением в связи с диагнозом: Основное заболевание: цирроз печени смешанной вирусной (HCV) и алкогольной этиологии класса С по Child–Pugh, портальная гипертензия (гепатоспленомегалия, асцит 2-й степени). Осложнения: печеночно-клеточная недостаточность (гипокоагуляция, гипоальбуминемия, желтуха), внебольничная пневмония нижней доли правого легкого, тотальная параневмоническая эмпиема плевры справа с деструкцией легочной ткани, экссудативный плеврит слева, дыхательная недостаточность 2-й степени, гепаторенальный синдром 2-го типа, анемия смешанного генеза тяжелой степени.

Жалобы при поступлении: повышение температуры тела до 37,9 °С с ознобом, одышка, боль в верхних отделах живота, усиливающаяся при дыхании, желтуха, выраженная слабость. Начало заболевания острое, в течение 10 дней отмечено резкое ухудшение состояния — нарастание выраженности симптомов интоксикации, отечно-асцитического синдрома, печеночно-клеточной недостаточности. Результаты лабораторных исследований: тромбоцитопения ($54 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($29,78 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ 56 мм/ч, гемоглобин 55 г/л, эритроциты $2,49 \times 10^{12}/\text{л}$, общий белок 55,0 г/л, альбумин 18,7 г/л, общий билирубин 149 мкмоль/л, фибриноген 1,7 г/л, МНО 2,04, ПИ 45%, повышение уровня D-димеров. Исключена специфическая природа пневмонии и плеврита. Выполнен торакоцентез, эвакуировано гнойное содержимое. Осмотрен трансфузиологом: коагулопатия (хронометрическая гиперкоагуляция, структурная изокоагуляция по ТЭГ), анемия смешанного генеза, белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени.

Лечение: назначены антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, диуретические и ферментные препараты, санация кишечника рифаксиминем и трансфузией. С целью снижения выраженности цитолитического синдрома, холестаза и воспаления назначены инфузии раствора ремаксоло 400 мл/сут № 6, в качестве нутритивной поддержки — питательная смесь «Суппортан» по 500 мл/сут, заместительная терапия препаратами железа (венофер по 200 мг внутривенно капельно через день № 5), трансфузии раствора альбумина и эритроцитной взвеси, ультрафиолетовое облучение крови. В динамике отмечены улучшение общего состояния пациента, нормализация температуры тела, уменьшение астенизации, повышение уровня общего белка до 77,7 г/л, альбумина до 24,2 г/л, гемоглобина до 119 г/л, тромбоцитов до $77 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня билирубина до 36,3 мкмоль/л.

Включение ремаксоло в программу инфузионной терапии, проводимой больным циррозом печени с тяжёлыми (в том числе инфекционными) осложнениями, повышает эффективность терапии благодаря купированию явлений печеночно-клеточной недостаточности и уменьшения тяжести общесоматических расстройств.

В заключение следует отметить, что проведение инфузионной терапии с использованием современных плазмозамещающих растворов при хронических заболеваниях печени позволяет повысить эффективность лечения данной группы пациентов. Применение основных групп инфузионных растворов, а также комплексных препаратов антигипоксантов помогает бороться с водно-электролитными расстройствами и нарушениями кислотно-основного состояния, проводить детоксикацию организма и коррекцию белково-энергетической недостаточности.

Включение ремаксоло в программу инфузионной терапии при хронических заболеваниях печени приводит к уменьшению выраженности основных клинических синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического). У пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью отмечается улучшение синтетической функции печени (по увеличению синтеза альбумина гепатоцитами). Таким образом, ремаксоло может быть использован в комплексном лечении пациентов гепатологического профиля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: Справочник для врачей. СПб.: НР; 2010. 204 с. [Baryshev B.A. Blood substitutes. Blood components: manual for physicians. SPb.: NR; 2010. 204 p.]
2. Gines P., Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? Gut 2000; 46:588-90.
3. Hatem A., Attalla, Montaser S., Abulkassem, Khaled M. Abo Elenine. Assessment of intraoperative use of Ringer acetate in patients with liver cirrhosis. AJAIC 2005; 8(2):75-9.
4. Lee J.S. Albumin for end-stage liver disease. Korean J Intern Med 2012; 27(1):13-9.
5. Bernardi M., Ricci C.S., Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. J Clin Exp Hepatol 2014; 4(4):302-11.
6. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53:397-417.
7. Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J Hepatol 2012; 56:S1-S12.
8. Guevara M., Terra C., Nazar A. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. J Hepatol 2012; 57:759-65.
9. Болезни печени: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести; 2005. 536 с. [Liver diseases: manual for physicians / ed.: V.T. Ivashkin. M.: M-Vesti; 2005. 536 p.]
10. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(1):78-86 [Liver cirrhosis complications treatment: Guidelines for doctors / ed.: V.T. Ivashkin. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2009; 19(1):78-86].
11. Козлов В.К., Радченко В.Г., Стельмах В.В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. Тер арх 2011; 2:67-71 [Kozlov V.K., Radchenko V.G., Stelmakh V.V. Succinic acid-based metabolic characters is the basic agents for pathogenetic treatment for chronic viral hepatitis. Ter arkh 2011; 2:67-71].
12. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях. Тер арх 2011; 8:21-4 [Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. Aspects of pathogenetic therapy for tuberculosis in modern conditions. Ter arkh 2011; 8:21-4].
13. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А. Антигипоксанты в современной клинической практике. Клин мед 2012; 9:63-8 [Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A. Anti-hypoxia agents in modern clinical practice. Klin med 2012; 9:63-8].
14. Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия. Фарматека. Гастроэнтерология 2007; 13(147):53-8 [Vinnitskaya Ye.V. Alcoholic liver disease: clinical course, therapy. Farmateka. Gastroenterology of 2007; 13(147):53-8].

Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии

(Клинический разбор)

А.Л. Ковалева, А.И. Ульянин, О.Ю. Киселева, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic

(Clinical analysis)

A.L. Kovaleva, A.I. Ulyanin, O. Yu. Kiselyova, Ye.A. Poluektova, O.S. Shifrin, A.S. Tertychny, V.T. Ivashkin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Цель клинического наблюдения. Рассмотреть возможности лечения автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Основные положения. Представлены два клинических наблюдения пациентов с автономной нейропатией различного генеза.

Пациентка А. 19 лет при поступлении в клинику предъявляла жалобы на задержку стула до 3 суток, нарастающее чувство вздутия живота, общую слабость. Из анамнеза заболевания известно, что больной была выполнена операция по поводу хронического левостороннего ахиллобурсита. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия цефалоспорином I поколения. На 4-е сутки после назначения препарата у пациентки возникла постепенно нарастающая схваткообразная боль в животе, диарея до 10 раз в сутки, повысилась температура тела до 39°C.

При обследовании: положительный тест на токсины А и В *C. difficile* в кале. Данные колоноскопии: на слизистой оболочке толстой кишки обнаружены псевдомембраны. При морфологическом исследовании биоптатов из измененных участков — очаго-

The aim of clinical case presentation. To analyze the options of autonomous intestinal neuropathy treatment in critical state patients.

Key points. The clinical cases of autonomous intestinal neuropathy of various etiology are presented.

Patient A., 19-year-old patient presented with constipation for up to 3 days, progressive feeling of abdominal distention and general weakness. In the past history patient underwent surgery for chronic left-side achillobursitis. In postoperative period antibacterial treatment was prescribed that included first-generation cephalosporin. At the 4th day after onset of antibiotic treatment the patient developed chronic abdominal pain that increased progressively, diarrhea up to 10 times per day and fever of 39°C.

Subsequent investigation revealed positive stool test for *C. difficile* toxins A and B. Urgent colonoscopy detected pseudomembranes at colonic mucosa. Histological examination of biopsy specimens from affected sites demonstrated focal cystic dilation of crypts with epithelium desquamation, severe edema of lamina propria. Pseudomembranous colitis was diagnosed and vancomycin 125 mg qid in combined to metronidazole 500 mg tid for 10 days were prescribed. At the background of

Ульянин Анатолий Игоревич — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: dr.ulianin@gmail.com; 119991, Москва, Погодинская ул., д. 1, стр. 1

Ulyanin Anatoly I. — resident of the chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: dr.ulianin@gmail.com; 119991, Pogodinskaya st., 1, bld. 1, Moscow, Russia1

Поступила: 21.12.2017/ Received: 21.12.2017

вое кистозное расширение крипт с десквамацией эпителия, выраженный отёк собственной пластинки. Установлен диагноз псевдомембранозного колита. Назначен ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

На фоне лечения частота стула постепенно сократилась до 2 раз в сутки, исчезла примесь крови в кале. Однако на 7–8-е сутки отмечалась задержка стула, постепенно нарастало чувство вздутия живота, общая слабость. Состояние расценено как автономная кишечная нейропатия, вызванная токсинами *C. difficile*.

Пациентка И. 54 лет госпитализирована с жалобами на чувство вздутия живота, задержку стула до трех дней и выраженную общую слабость. Из анамнеза известно, что в 2014 г. диагностирована карцинома правой молочной железы, проведена радикальная мастэктомия справа с последующим курсом лучевой и химиотерапии. В мае 2017 г. появились жалобы на тянущую боль в правой поясничной области, учащенное мочеиспускание малыми порциями, повышение температуры тела до фебрильных цифр и нарастание общей слабости. В результате обследования диагностирован обструктивный правосторонний абсцедирующий пиелонефрит с развитием сепсиса; начата антибактериальная терапия меропенемом в дозе 3,0 г в сутки, коррекция гипоальбуминемии, дезинтоксикационная терапия. На 3-й день лечения самочувствие больной улучшилось: уменьшились боль в правой поясничной области и общая слабость, до субфебрильных цифр понизилась температура тела. Отделяемая по катетеру моча не содержала примеси гноя. Однако в этот же день у пациентки на фоне задержки стула появилось и стало постепенно нарастать чувство вздутия живота. Наиболее вероятная причина пареза кишки в данном случае — развитие автономной нейропатии на фоне выраженного интоксикационного синдрома. Рассмотрены механизмы развития автономной кишечной нейропатии: угнетение сократительного аппарата гладкой мышечной клетки токсинами А и В *C. difficile* (в первом наблюдении) и перекрестное аутоиммунное поражение нейронов клетками иммунной системы вследствие экспрессии опухолевыми клетками белков (во втором наблюдении). Представлены подходы к лечению путем назначения прокинетики прукалоприда и мультиштаммового пробиотика, содержащего бифидо- и лактобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Назначение прукалоприда и мультиштаммового пробиотика позволило добиться устранения нейропатии и восстановить адекватную моторику кишечника за счет возобновления работы нервно-мышечного аппарата толстой кишки и коррекции состава кишечной микробиоты.

Заключение. Комбинация прокинетики (прукалоприда) и мультиштаммового пробиотика (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) может быть эффективной мерой разрешения автономной кишечной нейропатии у находящихся в критическом состоянии пациентов.

Ключевые слова: автономная кишечная нейропатия, *C. difficile*, прукалоприд, пробиотик, кишечная микробиота.

treatment stool frequency gradually decreased up to 2 times per day, hematochezia stopped. However at the 7–8th days patient developed constipation, feeling of abdominal distention and progressive general weakness. The state was regarded as development of *C. difficile* toxin-associated autonomous intestinal neuropathy.

Patient I., 54 year-old admitted to the hospital; presenting complaints included flatulence, constipation for up to three days and severe general weakness. According to the past history in 2014 patient was diagnosed to have adenocarcinoma of the right breast gland with subsequent right-sided radical mastectomy followed by radiation therapy and chemotherapy. In May 2017 patient developed boring pain in the right lumbar area, frequent small-volume urination, febrile fever and progressive general weakness. Laboratory and instrumental investigation revealed obstructive right-sided abscessing pyelonephritis with development of sepsis; antibacterial therapy included meropenem in daily dose of 3.0 g along with correction of hypoalbuminemia and detoxication therapy. At the 3rd day of treatment patient noticed improvement in the state of health: decrease in right-sided lumbar pain and general weakness, decrease in body temperature up to subfebrile level. Catheter-collected urine sample contained no admixture of pus. However in the same day patient developed constipation along with progressive abdominal distention. The most likely cause for development of ileus in this case is development of autonomous intestinal neuropathy associated to severe intoxication.

Basic mechanisms for development of autonomous intestinal neuropathy are discussed: suppression of smooth muscular contractility by *C. difficile* toxins A and B (in the first of presented cases) and combined autoimmune neuronal damage by immune cells due to expression of proteins by neoplastic cells (in the second case).

Therapeutic approaches including prescription of prokinetic drug prucalopride and multistrain probiotic containing bifido- and lactobacilli are presented (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*). Prescription of prucalopride and multistrain probiotic provided resolution of neuropathy and recovery of adequate intestinal motility due to resumption neuromuscular intestinal complex activity and correction of intestinal microbiota spectrum.

Conclusion. Combination of prokinetic drug (prucalopride) and multistrain probiotic medication (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) can be effective in the treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care.

Key words: autonomous intestinal neuropathy, *C. difficile*, prucalopride, probiotic, intestinal microbiota.

Для цитирования: Ковалева А.Л., Ульянин А.И., Киселева О.Ю., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2018; 28(3):88-100
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100

For citation: Kovaleva A.L., Ulyanin A.I., Kiselyova O.Yu., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):88-100
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100

Клиническое наблюдение 1

Пациентка А. 19 лет была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) с жалобами на задержку стула продолжительностью до трех дней, нарастающее чувство вздутия живота, общую слабость.

Основные клинические симптомы — задержка эвакуации кишечного содержимого и прогрессирующее чувство вздутия живота могут быть проявлением угнетения двигательной функции кишечника [1].

Из анамнеза заболевания известно, что в апреле 2017 г. больной выполнена плановая операция по поводу хронического левостороннего ахиллобурсита (ахиллобурсит — воспаление околосуставной сумки, развивающееся вследствие повреждения ахиллова сухожилия, при неэффективности терапевтического лечения которого на протяжении полугода показана хирургическая пластика [2]). В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия цефалоспорином I поколения.

На 4-е сутки после назначения препарата у пациентки возникли постепенно нарастающая схваткообразная боль в левых отделах живота, метеоризм, диарея до 10 раз в сутки, в том числе ночная, повысилась температура тела до 39°C. Больная была госпитализирована в стационар терапевтического профиля по месту жительства, обследована.

При проведении лабораторных исследований выявлены следующие изменения. Клинический анализ крови: лейкоциты $11,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 44 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня общего белка до 38,7 г/л и калия — до 3,2 ммоль/л.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости: диагностирован выпот в обеих плевральных полостях, выраженный отек стенки толстой кишки и гидроперитонеум. В ходе диагностической лапароскопии в малом тазу и правом боковом канале брюшной полости выявлено около 200 мл серозного выпота, обнаружено расширение левых отделов ободочной кишки и отек ее брыжейки.

Пациентке назначена терапия антибиотиком из группы карбапенемов, а также введение растворов электролитов. Несмотря на проводимое лечение,

существенной положительной динамики в состоянии больной не отмечалось: сохранялись диарея до 8–10 раз в сутки, чувство вздутия живота, боль в животе, фебрильная лихорадка. На 4-е сутки к указанным выше жалобам присоединилась гематокезия, что послужило поводом для госпитализации пациентки в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». При госпитализации пациентка предъявляла жалобы на диарею до 8–10 раз в сутки, гематокезию, чувство вздутия живота, выраженную общую слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, сопровождающееся ознобом.

Фебрильная лихорадка в первую очередь позволяет заподозрить наличие инфекционного заболевания. Наличие озноба свидетельствует о быстром повышении температуры тела, что более характерно для инфекции бактериальной этиологии. Жалобы на диарею в сочетании с гематокезией и фебрильной лихорадкой указывают на воспалительный характер диареи, причиной которой могут быть инфекционные заболевания, в том числе C. difficile-ассоциированная болезнь, паразитарные инвазии, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона).

Объективно при поступлении: состояние тяжелое. Кожный покров бледный, на ощупь сухой, на коже передней брюшной стенки определяются рубцы после проведения лапароскопии без признаков воспаления. ИМТ 18,6 кг/м², температура тела 38,4°C. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 86 в минуту, артериальное давление 100 и 70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме — длина окружности на уровне пупка 73 см, при перкуссии — тимпатический звук, при аускультации выслушивается активная симметричная перистальтика, при пальпации определяется болезненность во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные физикального обследования свидетельствуют о возможном наличии у пациентки анемии (бледность, сухость кожи), причиной которой может быть кровопотеря вследствие нарушения целостности кишечной стенки.

Клинический анализ крови: признаки normохромной normоцитарной анемии (эритроциты $3,75 \times 10^{12}$ /л, Hb 111 г/л, гематокрит 34,7%), показатели среднего объема эритроцита в пределах нормы.

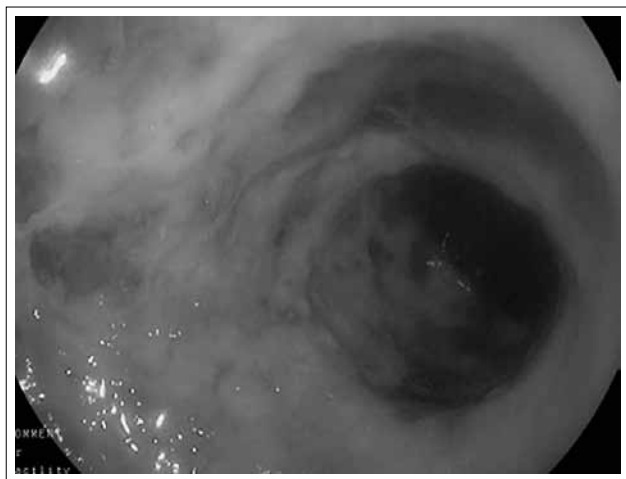


Рис. 1. Эндоскопическая картина изменений в толстой кишке пациентки А. Визуализируются псевдомембраны в виде очаговых плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых наложений, между которыми отмечается гиперемия слизистой оболочки

Fig. 1. Endoscopic presentation of colonic endoscopy changes in the patient A. Pseudomembranes as patchy greenish-yellow deposits adhered to underlying mucosa between foci of mucosal hyperemia are visible

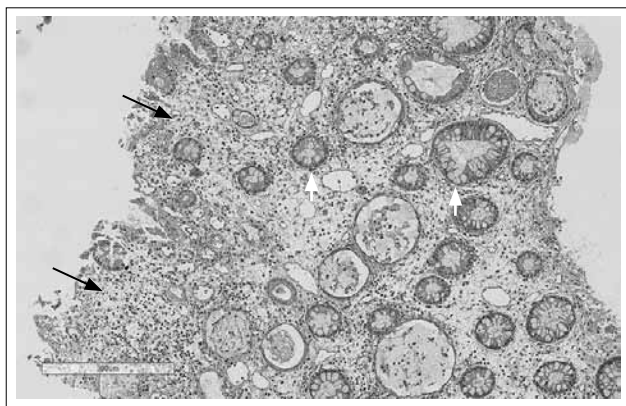


Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата толстой кишки пациентки А. Очаговое кистозное расширение крипт (показано белыми стрелками) с десквамацией эпителия (черные стрелки), выраженный отек собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. Histological examination of colonic biopsy sample in patient A. Focal cystic dilation of crypts (white arrows) with epithelium desquamation (black arrows), severe edema of lamina propria. Hematoxyline and eosine stain

Биохимический анализ крови: снижение уровня железа до 6,9 мкмоль/л, остальные показатели, включая уровень общего белка, альбумина и электролитов, в пределах нормы.

Показатели общего анализа мочи и амилаза мочи в пределах нормы. Анализ кала на скрытую кровь: реакция положительная.

Исследование кала на токсины А и В *C. difficile* методом иммуноферментного анализа: пробы положительные.

Таким образом, результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки анемии, заподозренной при объективном осмотре, и обусловленной, вероятнее всего, продолжающейся гематокезией.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение диаметра петель толстой кишки максимально до 60 мм (в восходящем отделе), диффузное утолщение кишечной стенки до 8 мм на всем протяжении кишки с отсутствием четкой дифференцировки её слоёв.

Данные колоноскопии: на слизистой оболочке толстой кишки выявлены псевдомембраны, кровоточивость слизистой с наличием поверхностных изъязвлений на ней (рис. 1). Результаты морфологического исследования биоптатов из измененных участков: очаговое кистозное расширение крипт с десквамацией эпителия, выраженный отёк собственной пластинки (рис. 2).

Таким образом, данные анамнеза болезни подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у пациентки воспалительной инфекционной диареи. Очевидна связь заболевания с проведенной антибиотикотерапией, что в совокупности с положительным результатом ИФА (положительные тесты на токсины А и В *C. difficile* в кале пациентки) позволило диагностировать псевдомембранозный колит.

На основании клинико-анамнестических данных (диарея, появившаяся после терапии антибиотиками группы цефалоспоринов) и результатов лабораторно-инструментальных исследований (снижение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, железа, положительная реакция на скрытую кровь в кале, положительные пробы на токсины А и В *C. difficile*, увеличение диаметра кишки и утолщение кишечной стенки при ультразвуковом исследовании, наличие изменений при колоноскопии в виде псевдомембран) больной был установлен следующий клинический диагноз. **Основное заболевание:** псевдомембранозный колит, тяжелое течение (токсин А положительный, токсин В положительный). **Сопутствующие заболевания:** операция по поводу ахиллобурсита слева от 04.04.2017 г. Антибиотикотерапия цефалоспорином I поколения с 04.04 по 08.04.2017 г. Антибиотикотерапия меропенемом (карбапенем) с 08.04 по 11.04.2017 г.

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни [3], пациентке был назначен ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки на 10 дней. На фоне лечения частота стула постепенно сократилась до 2 раз в сутки, исчезла примесь крови в кале. К 4-му дню терапии уменьши-

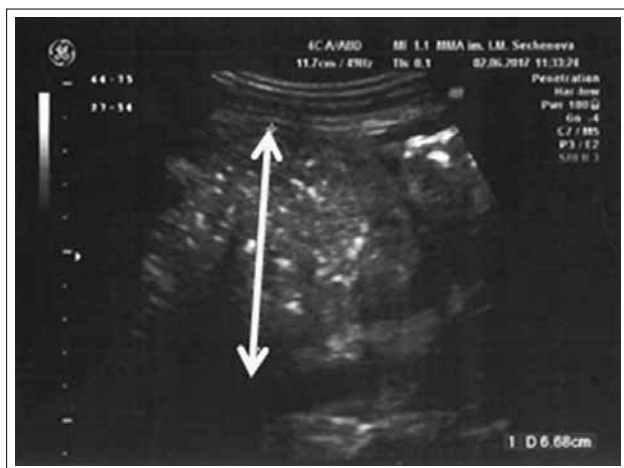


Рис. 3. Ультразвуковая картина толстой кишки пациентки А. до начала лечения прукалопридом (Вегапрат®) и мультиштаммовым пробиотиком Флорасан-Д. Определяется увеличение диаметра петель восходящего отдела толстой кишки до 68 мм, утолщение ее стенки до 5,5 мм; дифференцировка на слои не прослеживается

Fig. 3. Abdominal ultrasound scan of the colon in patient A. Prior to treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain probiotic Florasan-D. Dilation of ascending colon loops up to 68 mm, thickening of intestinal wall up to 5.5 mm is visualized; layer differentiation is not lost

лась интенсивность боли в животе, нормализовалась температура тела.

Терапия метронидазолом и ванкомином, проводимая согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению C. difficile-ассоциированной болезни, оказалась эффективной.

Однако на 7-й и 8-й дни лечения у пациентки не было самостоятельного стула, постепенно нарастало чувство вздутия живота, появилась общая слабость. Больная была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожный покров бледный, на передней брюшной стенке рубцы после проведения лапароскопии. Температура тела 36,5°C. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 72 в минуту, АД 100 и 70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, длина окружности на уровне пупка 81 см, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания, перкуторно — притупление звука, аускультативно — выслушивается резко ослабленная симметричная перистальтика, пальпация затруднена из-за тугого заполнения петель кишки содержимым. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При повторном УЗИ органов брюшной полости определялось увеличение диаметра петель восходящего отдела толстой кишки до 68 мм с утолщени-



Рис. 4. Обзорный снимок брюшной полости пациентки А. до начала лечения прукалопридом (Вегапрат®) и мультиштаммовым пробиотиком Флорасан-Д. Определяется тугое заполнение петель толстой кишки твердым содержимым (показано черными стрелками)

Fig. 4. Plain X-ray abdominal radiograph of the patient A. Prior to treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain Florasan-D probiotic. Dense filling of colonic loops by solid content can be visualized (black arrows)

ем ее стенки до 5,5 мм, дифференцировка на слои по-прежнему не прослеживалась (рис. 3).

По данным обзорного рентгенографического исследования брюшной полости отмечалось тугое заполнение петель кишечника твердым содержимым (рис. 4).

Увеличение живота в объеме, резкое ослабление кишечных шумов, а также данные инструментального обследования (увеличение диаметра кишки при ультразвуковом исследовании и тугое заполнение петель кишечника содержимым, по данным рентгенографического исследования) позволили подтвердить наличие у пациентки пареза кишечника.

Таким образом, на основании жалоб (задержка стула, выраженное чувство вздутия живота), клинико-anamnestических данных (установленный диагноз псевдомембранозного колита тяжелого течения), результатов объективного осмотра (увеличение живота в объеме, снижение кишечной перистальтики, затруднение пальпации кишки вследствие ее заполнения содержимым), результатов инструментальных исследований (тугое заполнение петель кишечника твердым содержимым при рентгенографическом исследовании) больной был установлен клинический диагноз. **Основное заболевание:** псевдомембраноз-

ный колит, тяжелое течение (токсин А положительный, токсин В положительный). **Осложнение:** аутономная нейропатия толстой кишки. **Сопутствующие заболевания:** операция по поводу ахиллобурсита слева от 04.04.2017 г. Антибиотикотерапия цефалоспорином I поколения с 04.04 по 08.04.2017 г. Антибиотикотерапия меропенемом (карбапенем) с 08.04 по 11.04.2017 г.

По поводу развившегося осложнения пациентке назначено лечение прукалопридом (Вегепрат®) по 2 мг в сутки, а также пробиотиком Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium longum* не менее 1×10^9 КОЕ; *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ; *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ) по 1 капсуле 3 раза в сутки.

На 3-й день проводимого лечения у пациентки появился самостоятельный стул, уменьшилась выраженность чувства вздутия живота.

При объективном осмотре на 5-й день лечения состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожный покров нормальной окраски, умеренной влажности, на коже передней брюшной стенки рубцы после проведения лапароскопии без признаков воспаления. Температура тела $36,4^\circ\text{C}$. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 76 в минуту, артериальное давление 105 и 70 мм рт. ст. Живот не увеличен (длина окружности живота на уровне пупка 72 см), при перкуссии — тимпанит, аускультативно выслушивается активная симметричная перистальтика. При поверхностной пальпации живот безболезненный, при глубокой — пальпируются петли толстой кишки в виде эластичных подвижных тяжей плотно-эластической консистенции. Симптом раздражения брюшины не выявлено. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При контрольном УЗИ органов брюшной полости отмечалось уменьшение диаметра кишки до 36 мм, стенка её не утолщена, прослеживается дифференцировка на слои (рис. 5).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка И. 54 лет была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на чувство вздутия живота, задержку стула до трех дней и выраженную общую слабость.

Основные клинические симптомы — замедление эвакуации кишечного содержимого и чувство вздутия живота — могут быть проявлением снижения двигательной активности кишечника [1].

Из анамнеза известно, что в 2014 г. при обследовании у пациентки выявлена карцинома правой молочной железы, по поводу которой проведена радикальная мастэктомия справа с последующим курсом лучевой и химиотерапии.



Рис. 5. Ультразвуковая картина органов брюшной полости пациентки А. Исследование выполнено на фоне терапии прукалопридом (Вегепрат®) и мультиштаммовым пробиотиком (Флорасан-Д). Определяется уменьшение диаметра кишки до 36 мм, нормализация толщины стенки, отчетливая дифференцировка слоёв

Fig. 5. Abdominal ultrasound of the patient A. The study was carried out on the background of treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistrain probiotic (Florasan-D). Reduction of intestinal diameter up to 36 mm, normalization of colonic wall thickness, clear layer differentiation is visible

В рамках предоперационной подготовки проводилась эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия. По результатам этих исследований существенных отклонений от нормы не выявлено. В дальнейшем пациентка чувствовала себя удовлетворительно, у онколога не наблюдалась.

В мае 2017 г. у больной появились жалобы на тянущую боль в правой поясничной области, учащенное мочеиспускание малыми порциями, повышение температуры тела до фебрильных цифр и нарастание общей слабости. Стул ежедневный, оформленный. Больная была госпитализирована в Клинику урологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

При объективном обследовании обращала на себя внимание бледность кожи, тахикардия до 96 ударов в минуту, снижение артериального давления до 90 и 60 мм рт. ст., выраженная болезненность при поколачивании по поясничной области справа.

При исследовании крови определялись признаки гипохромной анемии (Hb 86 г/л, эритроциты $3,26 \times 10^{12}/\text{л}$, цветной показатель 0,79), лейкоцитоз до $12,5 \times 10^9/\text{л}$ с преобладанием нейтрофилов (87%), повышение СОЭ до 58 мм/ч, снижение уровня общего белка до 56,8 г/л и альбумина до 24,8 г/л. В общем анализе мочи определялся выраженный лейкоцитоз (до 100 лейкоцитов в поле зрения).

Учитывая наличие у пациентки проявлений системного воспалительного ответа (лихорадка, тахикардия, лейкоцитоз) был проведен посев крови

и выявлен рост *Escherihia coli* в диагностическом титре (10^5 КОЕ/мл).

С целью поиска очага воспаления, служащего поводом для развития системного воспалительного ответа, больной была проведена *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. По результатам исследования выявлены структурные изменения в правой почке: увеличение её размеров, снижение кортикомедуллярной дифференцировки, наличие многочисленных кистозных образований с неравномерно утолщенными стенками, которые не позволяли исключить абсцессы, а также резкое снижение выделительной функции. Изменений со стороны левой почки не выявлено.

В VI, VII и VIII сегментах печени определялись множественные образования различной плотности округлой формы размерами до 17 мм. Для уточнения характера изменений в правой почке и восстановления оттока мочи выполнена открытая нефростомия с дренированием справа. По дренажу получена моча с примесью гноя.

Диагностирован обструктивный правосторонний абсцедирующий пиелонефрит с развитием сепсиса; начата антибактериальная терапия меропенемом в дозе 3 г в сутки, коррекция гипоальбуминемии 10% раствором альбумина, а также дезинтоксикационная терапия.

На 3-й день лечения самочувствие больной улучшилось: уменьшились боль в правой поясничной области и общая слабость, температуры тела снизилась до субфебрильных цифр. Отделяемая по катетеру моча не содержала примеси гноя.

Однако в этот же день у пациентки на фоне задержки стула появилось и стало постепенно нарастать чувство вздутия живота. При повторном лабораторном исследовании в общем анализе крови отмечено снижение уровня лейкоцитов до $9,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилы составили 74%; в биохимическом анализе крови существенной динамики по сравнению с предыдущими результатами исследования не выявлено, за исключением снижения уровня K^+ сыворотки крови до 3,8 ммоль/л (в предыдущем анализе 4,4 ммоль/л). Пациентке была начата инфузионная терапия натриево-калиевой смесью, проводимая терапия меропенемом продолжена.

К 6-му дню лечения самостоятельного стула у пациентки не было, продолжало нарастать чувство вздутия живота. При этом уровень K^+ сыворотки составил 4,7 ммоль/л. Для коррекции проводимого лечения больная была переведена в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Задержка стула и прогрессирующее чувство вздутия живота у пациентки развивалось на фоне умеренно выраженного снижения уровня K^+ сыворотки крови. На фоне проводимой инфузионной терапии растворами электролитов удалось достичь

исходного значения концентрации данного электролита в сыворотке крови, что, однако, не привело к восстановлению пассажа содержимого по кишке.

Наличие факторов риска развития инфекции *C. difficile* (пребывание пациентки в стационаре, наличие сопутствующего тяжелого заболевания, проведение антибактериальной терапии) не позволяют исключить наличие *C. difficile*-ассоциированной болезни, как причины инфекционного пареза кишки. Однако отсутствие диареи в период наблюдения за больной свидетельствует против данного предположения.

Таким образом, у пациентки с обструктивным абсцедирующим пиелонефритом, осложнившимся развитием системного воспаления, и онкологическим заболеванием в анамнезе, возможно прогрессирующим (множественные образования разной плотности округлой формы размерами до 17 мм в VI, VII и VIII сегментах печени), наиболее вероятная причина пареза кишки — развитие автономной нейропатии на фоне выраженного интоксикационного синдрома.

При поступлении больной в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко состояние средней тяжести, сознание ясное, температура тела 37 °С, повязка в области нефростомы чистая. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, умеренной влажности, периферических отеков нет. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 96 в минуту, АД 110 и 70 мм рт. ст. Живот при осмотре вздут, длина окружности на уровне пупка 80 см. При перкуссии живота определяется укорочение перкуторного звука, при аускультации — перистальтика резко ослаблена. Поверхностная пальпация живота безболезненная, глубокая пальпация затруднена из-за плотного наполнения петель толстой кишки содержимым. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Симптом поколачивания по поясничной области справа слабopоложительный, мочеиспускание — по катетеру, моча без видимых примесей.

Увеличение живота в объеме, укорочение перкуторного звука, свидетельствующее о плотном заполнении петель толстой кишки содержимым, существенное ослабление кишечных шумов при аускультации подтверждают предположение о наличии у пациентки пареза кишки.

При проведении лабораторных исследований повторно в клиническом анализе крови сохранялась гипохромная анемия, ускорение СОЭ до 33 мм/ч, уровень лейкоцитов составил $10,2 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови сохранялось снижение уровня общего белка (50 г/л), альбумина (24,8 г/л) и железа (8,2 мкмоль/л), уровень натрия — 141 ммоль/л, калия — 4,3 ммоль/л. В общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение диаметра петель толстой кишки максимально до

36 мм, небольшое количество межпетельной жидкости (рис. 6).

Улучшение самочувствия пациентки (отсутствие боли в правой поясничной области, поллакиирии, нормализация температуры тела), снижение скорости оседания эритроцитов, уровня лейкоцитов крови, отсутствие изменений мочевого осадка могут быть расценены как клиническое улучшение на фоне проводимого лечения.

Однако наличие онкологического заболевания в анамнезе, снижение уровня общего белка, альбумина и железа сыворотки, очаговые изменения в ткани печени (по данным МСКТ) не позволяют исключить прогрессирования у пациентки опухолевого процесса и развития автономной нейропатии на фоне неопластического процесса.

Таким образом, на основании жалоб больной (отсутствие самостоятельного стула в течение 3 дней, чувство вздутия живота), клинико-анамнестических данных (карцинома правой молочной железы, диагностированная в 2012 г., и проведенное хирургическое вмешательство по поводу этого заболевания, установленный правосторонний обструктивный пиелонефрит, осложнившийся развитием сепсиса (синдром системного воспалительного ответа, выявлен рост *Escherichia coli* при посеве крови), результатов объективного осмотра (тахикардия, увеличение живота в объеме, резкое ослабление кишечных шумов при аускультации, затрудненная пальпация толстой кишки из-за заполнения ее содержимым) результатов лабораторных исследований (снижение уровня гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови, уровня альбумина, общего белка, железа в биохимическом анализе крови, увеличение диаметра кишки при УЗИ) был сформулирован следующий клинический диагноз. **Основное заболевание (сочетанные):** карцинома правой молочной железы. Радикальная правосторонняя мастэктомия с последующей лучевой и химиотерапией в 2014 г. Правосторонний обструктивный пиелонефрит. Пункционная нефростомия справа, дренирование абсцесса правой почки от июня 2017 г. **Осложнения:** сепсис (SIRS, септицемия *Escherichia coli*). Абсцессы правой почки. Множественные образования печени. Гипоальбуминемия. Автономная нейропатия толстой кишки. Железодефицитная анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронических заболеваний).

Пациентке была продолжена антибактериальная (меропенем) и дезинтоксикационная (инфузии растворов сульфата магния 25%, хлорида калия 4%, глюкозы 5%) терапия, а также восполнение уровня альбумина и железа. В связи с развитием автономной нейропатии больной назначен пруклоприд (Вегапрат®) в дозе 2 мг в сутки и пробиотик Флорасан-Д по 1 капсуле 3 раза в сутки.

На фоне проводимого лечения самочувствие больной существенно улучшилось: на 3-й день после назначения пруклоприда (Вегапрат®) и пробиотика

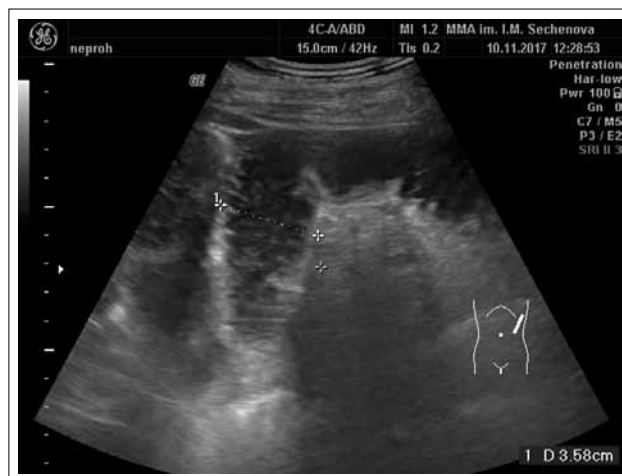


Рис. 6. Ультразвуковая картина толстой кишки пациентки И. до начала лечения пруклопридом (Вегапрат®) и мультиштаммовым пробиотиком Флорасан-Д. Определяется увеличение диаметра петель восходящего отдела толстой кишки до 36 мм

Fig. 6. Abdominal ultrasound of the colon of the patient I. Prior to treatment by prucalopride (Vegaprat®) and multistain probiotic Florasan-D. Dilation of ascending colon loops diameter up to 36 mm can be noted

Флорасан-Д у пациентки появился самостоятельный стул, значительно уменьшилась выраженность чувства вздутия живота. При объективном обследовании: общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, температура тела 36,6 °С. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски, умеренной влажности, периферических отеков нет. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 78 в минуту, артериальное давление 115 и 75 мм рт. ст. Длина окружности живота на уровне пупка 68 см. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой — удалось пропальпировать восходящую, нисходящую и сигмовидную ободочную кишку в виде подвижных безболезненных тяжей плотноэластической консистенции. Выслушивается активная симметричная перистальтика. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон, диурез самостоятельный, без особенностей. Стул с 3-го дня назначения пруклоприда (Вегапрат®) и пробиотика (Флорасан-Д) ежедневный.

В дальнейшем пациентка была выписана из стационара под наблюдение онколога.

Обсуждение

Автономная нейропатия — патологическое состояние, характеризующееся избирательным поражением миелизированных и немиелизированных нервных волокон [5].

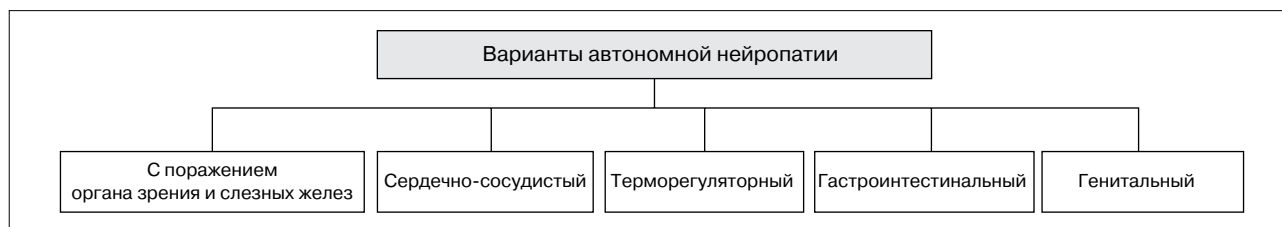


Рис. 7. Классификация автономной нейропатии в зависимости от локализации поражения

Fig. 7. Autonomic neuropathy classification according to location of the lesion



Рис. 8. Классификация вторичной автономной нейропатии в зависимости от причины возникновения

Fig. 8. Etiological classification of secondary autonomous neuropathy

Симптомы нейропатии делятся на 3 типа: *сенсорные* (чувствительные), *двигательные* и *вегетативные*.

Сенсорные симптомы подразделяются на позитивные и негативные. Позитивный симптом — возникновение какого-либо нового феномена, отсутствующего у здорового человека (боль, парестезия). Негативный симптом — потеря или недостаточность функции, наличествующей у здорового человека (парезы, параличи).

Двигательные симптомы — мышечная слабость различной локализации (проксимальная слабость конечностей; диплопия, слезотечение при вовлечении черепных нервов).

Вегетативные симптомы подразделяются на следующие 5 типов, в зависимости от органа поражения (рис. 7) [6]:

- нейропатия с поражением органа зрения и слезных желез (миоз, нарушение дилатации и возникновение зрачка Аргайл Робертсон);
- сердечно-сосудистая нейропатия (тахикардии и брадикардии, ортостатическая гипотензия);
- терморегуляторные расстройства (повышенная потливость, дистальный ангидроз, аномальные вазомоторные реакции на температурные изменения);
- гастроинтестинальная форма (гипотонус пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря, слабость анального сфинктера);
- генитальные нарушения (атония мочевого пузыря, импотенция и др.).

По этиологии автономные нейропатии можно разделить на наследственные и приобретенные.

Приобретенные нейропатии, в свою очередь, делятся на первичные, идиопатические и вторичные (рис. 8) [7].

К *вторичным нейропатиям* относятся:

— метаболитическая, в том числе распространенная нейропатия диабетического генеза, и, встречающаяся реже, нейропатия уремического генеза;

— витаминдефицитная, преимущественно связанная с дефицитом витаминов В₁, В₆, В₁₂ и витамина D;

— токсическая, в том числе алкогольная и лекарственная, обусловленная в основном приемом химиотерапевтических препаратов;

— инфекционная, вызванная возбудителями болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), ботулизма (*Clostridium botulinum*), дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*), лепры (*Mycobacterium leprae*), ВИЧ-инфекцией;

— аутоиммунная, возникающая у пациентов с целиакией, ревматоидным артритом, синдромом Гийена—Барре, воспалительными заболеваниями кишечника.

Несмотря на наличие подробной классификации причин, вызывающих развитие нейропатии, в ряде случаев её патогенез остается неясным.

У пациентки А. 19 лет с большой долей вероятности можно предположить развитие гастроинтестинальной формы вторичной инфекционной нейропатии, вызванной токсинами *C. difficile*. У пациентки И. 54 лет — развитие гастроинтестинальной формы вторичной нейропатии токсического и инфекционного генеза. Основными событиями, повлекшими ее развитие, служат системный воспалительный ответ на фоне инфекционного заболевания и неопластический процесс.

Предположительно, угнетение функции нейронов при воспалении происходит вследствие сегментарного повреждения миелиновой оболочки нервных волокон. Возможной причиной повреждения является инфильтрация макрофагами миелинового периаксонального пространства с последующим замедле-

нием проведения нервного импульса. Данное нарушение происходит без нарушения целостности аксонов.

Другой предполагаемый механизм — аутоиммунное антигеносредованное повреждение миелиновой структуры нервных волокон и клеток глии иммуноглобулинами класса G. В основе этого процесса лежит сенсibilизация антигенпрезентирующих клеток липоолигосахаридами клеточной стенки бактерий (например, *Campylobacter jejuni*), схожих с ганглиозидами глиальной ткани периферических нейронов [8].

Патогенетические механизмы развития автономной нейропатии при клостридиальной инфекции окончательно не ясны, однако токсины A и B *C. difficile* способны самостоятельно угнетать моторную активность толстой кишки. Иницируя апоптоз и некроз эпителиальных клеток кишки, токсины нарушают целостность эпителиального барьера, приводя к облегчению взаимодействия бактериальных клеток с клетками иммунной системы (тучные клетки, макрофаги), вызывая секрецию провоспалительных цитокинов (Ил-1, Ил-8, Ил-1 β , TNF- α) [9]. Выделяемые провоспалительные медиаторы активируют индуцибельную NO-синтазу (iNOS) в гладкомышечных клетках, что приводит к избыточному накоплению оксида азота (NO). NO активирует растворимую гуанилатциклазу и тем самым способствует снижению концентрации свободного Ca^{2+} в клетке за счет образования циклического гуанизилмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ). Низкая концентрация ионов Ca^{2+} в клетке приводит к снижению активности кальмодулина, активирующей киназу легких цепей миозина (КЛЦМ). Угнетение КЛЦМ ведет к прекращению фосфорилирования регуляторных легких цепей миозина и разобщает взаимодействие миозина с актином. В то же время, низкий уровень Ca^{2+} не способен в достаточной мере активировать протеинкиназу-С, что также снижает фосфорилирование миозина. Данные процессы угнетают сократительный аппарат гладкой мышечной клетки, что в конечном итоге приводит к избыточному её расслаблению (рис. 9) [10].

Приводятся данные о развитии автономной нейропатии на фоне паранеопластического процесса. Считается, что данная форма нейропатии возникает в результате перекрестного аутоиммунного

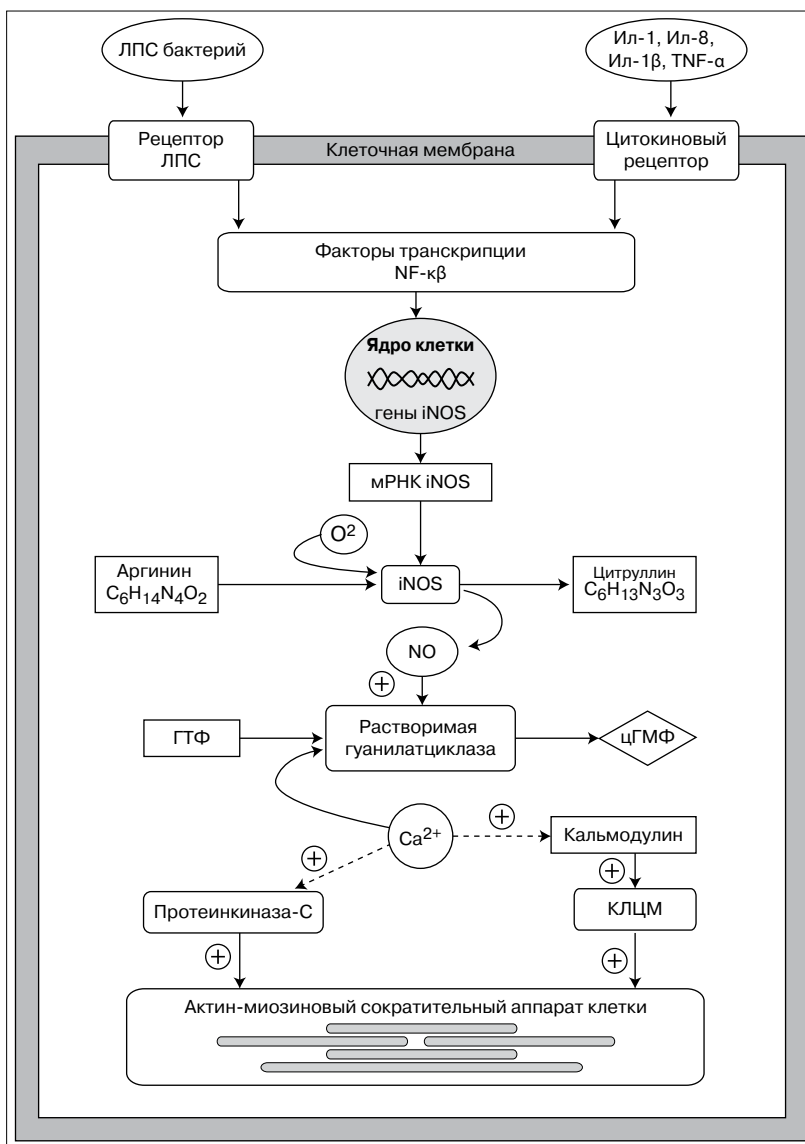


Рис. 9. Механизм избыточного синтеза NO и угнетения сократимости в гладкомышечной клетке под влиянием провоспалительных цитокинов

Fig. 9. Mechanism of excessive NO production and suppression of smooth muscular contractility due to the action of proinflammatory cytokines

поражения нейронов клетками иммунной системы вследствие экспрессии опухолевыми клетками белков, производимых только в нейронах. К таким белкам относятся белки везикул синапсов (амфифин, синаптотегмин), нейронспецифические РНК-связывающие белки n-RBPs (neuron-specific RNA-binding proteins), сигнальные белки cdr2 (cerebellar degeneration related protein 2) и белки нейромускульных соединений (neuromuscular junction proteins). В норме экспрессия данных белков происходит в нейронах различных отделов центральной (мозжечок, ствол мозга, лимбическая система, моторные нейроны спинальных ганглиев) и периферической нервной системы. Экспрессия схожих пептидов в опухолевых клетках воспринимается Т-хелперными

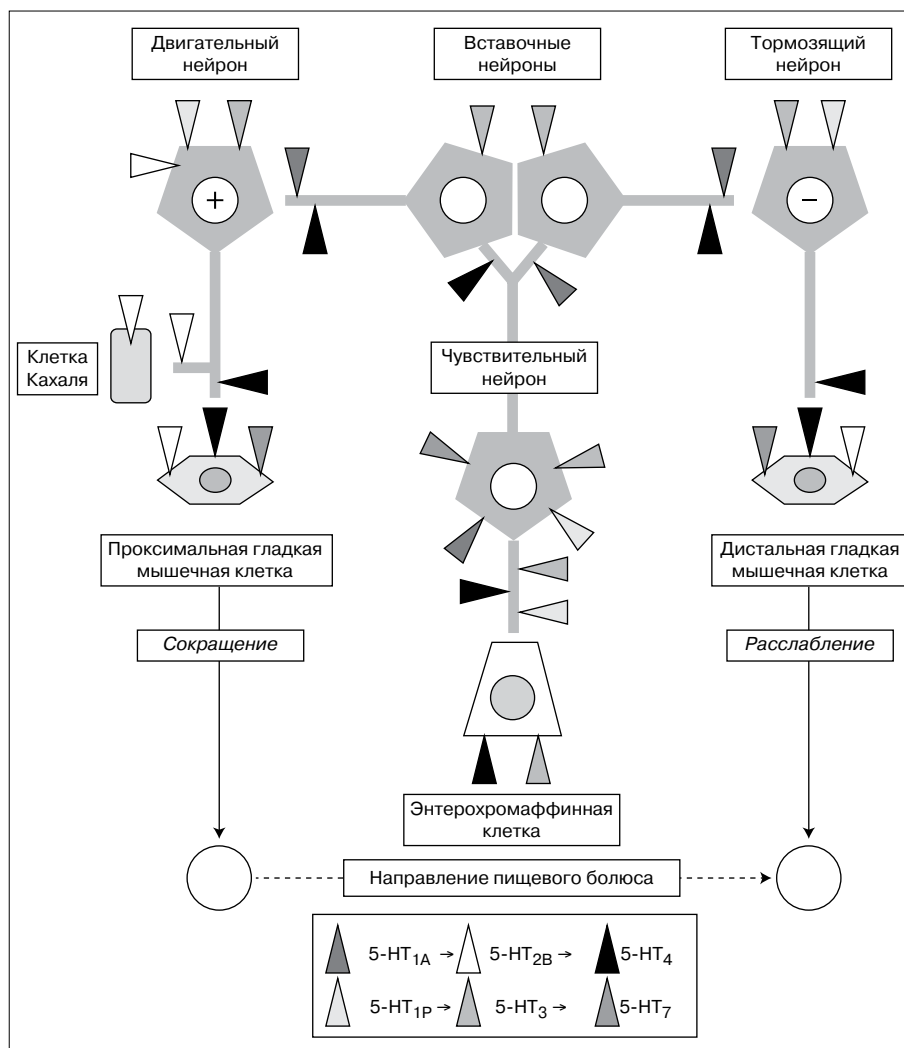


Рис. 10. Механизм активации моторики кишки за счёт воздействия прукалоприда на серотониновые рецепторы нейронов кишечной стенки

Fig. 10. The mechanism of intestinal motility activation due to the prucalopride effect on serotonergic neuronal receptors in intestinal wall

клетками как чужеродный антиген, что приводит к разрушению не только опухолевых клеток, но и нейронов [11].

Оптимальным решением для восстановления угнетенной моторики желудочно-кишечного тракта в случае развития автономной нейропатии является назначение препарата, обладающего прокинети́ческим эффектом за счёт нормализации нервно-мышечной передачи в эфферентных и афферентных волокнах энтеральной нервной системы.

Таким свойством обладает высокоселективный агонист серотониновых 5-HT_4 рецепторов прукалоприд (Вегапрат®). Оказывая влияние на 5-HT_4 -рецепторы, прукалоприд активирует чувствительные нейроны, находящиеся в подслизистой оболочке кишечной стенки и межмышечном нервном сплетении, приводя к распространению возбуждения в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях (рис. 10). Воздействие прукалоприда на 5-HT_4 -рецепторы проксимальнее кишечного содер-

жимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (например, ацетилхолина), что приводит к сокращению кишки, в то время как дистальнее кишечного содержимого в нервно-мышечных синапсах выделяются другие медиаторы (NO, вазоинтестинальный пептид), расслабляющие кишечную стенку, что приводит к формированию эффективной перистальтики кишечника [12]. В то же время прукалоприд активирует серотониновые 5-HT_4 -рецепторы энтерохромаффинных клеток, что стимулирует выработку серотонина и активизирует перистальтику желудочно-кишечного тракта вследствие влияния данного нейромедиатора на другие подсемейства 5-HT -рецепторов, расположенные на гладкомышечных клетках (5-HT_{2B} , 5-HT_7), интерстициальных клетках Кахалы (5-HT_{2B}) и эфферентных нервных волокнах (5-HT_{1A} , 5-HT_{1P} , 5-HT_3) собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 10).

Эти механизмы способствуют повышению пейсмейкерной активности интерстициальных клеток Кахалы, что проявляется увеличением активных пропульсивных сокращений кишечной стенки и возрастанием кишечного тонуса [13].

Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии при нарушении кишечного транзита была подтверждена в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [14].

Назначение прукалоприда (Вегапрат®) пациентам в обоих случаях способствовало восстановлению кишечного транзита и значительному уменьшению чувства вздутия живота на 2-й и 3-й дни терапии.

Иным возможным механизмом нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника у наблюдаемых больных, является снижение пула комменсальных бактерий-продуцентов *короткоцепочечных жирных кислот* (КЦЖК) на фоне проводимой антибактериальной терапии.

В нормальных условиях КЖК образуются при анаэробном расщеплении неперевариваемых углеводов (крахмальные и некрахмальные полисахариды, неперевариваемые олигосахариды и сахарные спирты кишечника (например,

Faecalibacterium prauznitzii и клостридий XIVa кластера). Образующие КЖК (в частности, ацетат, пропионат и бутират) оказывают прокинети́ческий эффект за счёт высвобождения регуляторных пептидов из эндокринных клеток (например, холецистокинина, пептида тирозин-тирозин (РҮҮ), глюкагонподобного пептида) и серотонина из энтерохромаффинных клеток [15]. Кроме того, взаимодействуя с рецепторами свободных жирных кислот FFAR2 и FFAR3 тканевых макрофагов и дендритных клеток, КЖК подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (TNF- α , Ил-6), NO, и усиливают продукцию противовоспалительного цитокина Ил-10 [16].

Для коррекции микробного состава после проведенной антибактериальной терапии и поддержания индуцированной прукалопридом моторики толстой кишки обеим пациенткам был назначен пробиотик Флорасан-Д, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus rhamnosus*. Известно, что прокинети́ческий эффект данных штаммов достигается за счёт нормализации цитокинового профиля (угнетения выработки TNF- α , стимуляции высвобождения Ил-10), повышения уровня КЖК и восстановления естественного микробного пейзажа в толстой кишке [17]. По данным контролируемых исследований, применение пробиотика Флорасан-Д у больных со сниженным кишечным транзитом способствова-

ло достоверно более эффективному, по сравнению с плацебо, учащению стула и нормализации состава кишечной микрофлоры [18,19].

Немаловажно отметить, что достижение эффекта в обоих клинических наблюдениях заключалось не только в появлении стула, но и в сохранении его ежедневной периодичности в течение всего времени наблюдения.

Заключение

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют возможность развития гастроинтестинальной формы автономной нейропатии на фоне инфекции *C. difficile*, системного воспаления и неопластического процесса.

Подходы к терапии автономной нейропатии включают в себя лечение основного заболевания, приведшего к ее развитию, а также назначение прукалоприда, обладающего прокинети́ческим эффектом за счёт нормализации нервно-мышечной передачи в эфферентных и афферентных волокнах энтеральной нервной системы (Вегапрата®), и мультиштаммового пробиотика Флорасан-Д (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus rhamnosus*), обладающего противовоспалительным и прокинети́ческим эффектами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet 2005 Apr 2–8;365(9466):1259-70.
2. Baumbach S.F., Braunstein M., Mack M.G., Maßen F., Böcker W., Polzer S., Polzer H. Insertional Achilles tendinopathy: Differentiated diagnostics and therapy. Unfallchirurg 2017.
3. Slimings C., Riley T.V. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014 Apr;69(4):881-91.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):56-65 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2016; 26(5):56-65].
5. Suarez G.A., Fealey R.D., Camilleri M., Low P.A. Idiopathic autonomic neuropathy: clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. Neurology 1994 Sep;44(9):1675-82.
6. Thomas P.K., Tomlinson D.R. Diabetic and hypoglycemic neuropathy, in Peripheral Neuropathy. WB Saunders & Co, Philadelphia/London, 1993.
7. Steven D. Arbogast J. Douglas Miles, Bashar Katirji. Autonomic Neuropathy; 2017.
8. Whitesell J. Inflammatory neuropathies. Semin Neurol. 2010 Sep;30(4):356-64. doi: 10.1055/s-0030-1267279.
9. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(6):5-17 [Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Poluektova Ye.A., Lapina T.L., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Clostridium difficile-associated disease. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2015; 25(6):5-17].
10. Stefan Offermanns, W. Rosenthal. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008; pp 855-860.
11. Robert B. Darnell. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996 May; 93: pp. 4529-36.
12. Katsui R. et al. A new possibility for repairing the anal dysfunction by promoting regeneration of the reflex pathways in the enteric nervous system. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G1084-93.
13. Gary M. Mawe1 and Jill M. Hoffman. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. Nat Rev Gastroenterol

- Hepatol 2013 Aug; 10(8): 473-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.105.
14. Stanghellini V., Vandeplasseche L., Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. Gut 2011;60(suppl. 1): A159-60.
 15. Marta Esgalhado, Julie A Kemp, Nagila RT Damasceno, Denis Fouque, Denise Mafra. Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. Future Microbiol 2017 Nov; 12:1413-25. doi: 10.2217/fmb-2017-0059.
 16. Marco A.R. Vinolo, Hosana G. Rodrigues, Renato T. Nachbar, Rui Curi. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. Nutrients 2011 Oct; 3(10):858-76. doi: 10.3390/nu3100858
 17. Martin Floch Yehuda Ringel W. Allen Walker. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology 1st Edition. Academic Press 2017. ISBN: 978-0-12-804024-9.
 18. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(3):21-32 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative evaluation of efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2015; 25(3):21-32].
 19. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. American Journal of Clinical Medicine Research 2015; 3(2):18-23.

Илеоцекальная инвагинация на фоне метастаза меланомы в подвздошной кишке: клинический случай и обзор литературы

М.А. Данилов, А.О. Атрощенко, С.В. Поздняков, Г.Г. Саакян

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»
Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

Ileocecal intussusception in a patient with ileal melanoma metastasis: clinical case and review of the literature

M.A. Danilov, A.O. Atroschenko, S.V. Pozdnyakov, G.G. Saakyan

Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia Federation

Цель клинического наблюдения. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения инвагинации кишечника.

Основные положения. Кишечная инвагинация — очень редкая патология, особенно у взрослых, причиной развития которой могут быть как доброкачественные, так и злокачественные новообразования. Часто кишечная инвагинация бывает случайной диагностической находкой, однако описаны случаи клинически выраженных инвагинаций, вызвавших нарушение пассажа по кишечнику. Значимый вклад в диагностику данной патологии вносят ультразвуковое исследование и эндоскопия, но иногда приходится использовать такие методы, как компьютерная и магнитно-резонансная томография. Тактика хирургического лечения кишечной инвагинации разнообразна — от консервативного расправления инвагината до расширенной резекции участка кишки. В данном клиническом примере описан случай развития илеоцекальной инвагинации на фоне метастаза меланомы в подвздошной кишке.

Ключевые слова: инвагинация, меланома, кишечная непроходимость.

Aim of clinical case presentation. Choice of optimal surgical approach for treatment of intestinal intussusception.

Key points. Intestinal intussusception is a rare condition, especially in adults, which can develop due to both benign and malignant neoplasms. Commonly intestinal intussusception is an accidental diagnostic finding, however cases of clinically severe intussusception resulting in impaired passage of intestinal content are described in the literature. Ultrasound investigation and endoscopy contribute significantly to diagnosis of this pathology; however in certain cases computer and magnetic-resonance tomography are required. Surgical approach in intestinal intussusception varies widely from conservative reposition of intussuscepted loop to expanded resection of intestinal segment. Clinical case of ileocecal intussusception caused by melanoma metastasis to the ileum is presented.

Key words: intussusception, melanoma, intestinal obstruction.

Данилов Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения колопроктологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ. Контактная информация: m.danilov@mknc.ru; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Danilov Mikhail A. — MD, senior research associate, coloproctology department, Moscow Clinical Scientific Center. Contact information: m.danilov@mknc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86

Поступила: 28.06.2017/Received: 28.06.2017

Для цитирования: Данилов М.А., Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Саакян Г.Г. Илеоцекальная инвагинация на фоне метастаза меланомы в подвздошной кишке: клинический случай и обзор литературы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):101-105
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-101-105

For citation: Danilov M.A., Atroschenko A.O., Pozdnyakov S.V., Saakyan G.G. Ileocecal intussusception in a patient with ileal melanoma metastasis: clinical case and review of the literature. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):101-105
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-101-105

Актуальность

Кишечная инвагинация у взрослых — очень редкая патология, она составляет около 5% от всех инвагинаций и становится причиной кишечной обструкции не более чем в 4% случаев (0,02% от всех госпитализированных взрослых больных) [1–3]. В большинстве случаев причиной толстокишечной инвагинации являются злокачественные новообразования, тогда как тонкокишечную инвагинацию чаще вызывают доброкачественные заболевания (полипы, липомы, дивертикулы Меккеля и т.д.) [4–6]. Однако не стоит преуменьшать значение злокачественных новообразований, которые также могут стать причиной тонкокишечной инвагинации (первичной или метастатической) [7]. Первое описание кишечной инвагинации относится к 1674 г. (Барбет), первый удачный опыт хирургического лечения взрослого пациента с инвагинацией описал Вилсон в 1831 г., а в 1871 г. Хатчинсон выполнил успешную операцию по поводу кишечной инвагинации у ребенка [8]. Немногочисленность описаний случаев развития данной патологии в мировой литературе и разнообразие причин ее возникновения повышают клинический интерес к вопросам, касающимся кишечной инвагинации у взрослых.

Материал и методы исследования

Пациентке М., 1987 г.р., при рождении был поставлен диагноз «обширный пигментно-волосяной невус с бородавчатым наростом и атрофией подлежащих тканей» (около 50% поверхности тела). В возрасте одного года пациентке произведено выжигание невусов, в юношеском возрасте хирургические и медикаментозные мероприятия не проводили. В 2014 г. удалены новообразования мягких тканей правой ягодицы (диаметром около 5 см), гистологическое заключение — меланома, учитывая отсутствие связи с эпидермисом — метастаз меланомы в кожу, при пересмотре стекол и блоков в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина — злокачественная беспигментная меланома. Пациентке выполнено ПЭТ/КТ — наличие специфической метаболической активности ткани в остеолитических очагах IV ребра справа, левой подвздошной кости, S_{VIII} печени, S_{VIII} правого легкого. В дальнейшем выполнено генетическое исследование на мутации — в 61-м

кодоне 3-го экзона гена N-ras обнаружена мутация p.Q61R, в 15-м экзоне гена BRAF мутации не выявлены. В 2015 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена биопсия образований ребра и печени: печень — метастаз эпителиоверетеноклеточной пигментной меланомы, ребро — метастаз злокачественной меланомы с небольшим количеством пигмента. Пациентке установлен диагноз «меланома без первичного выявленного очага», назначена терапия препаратом «Кейтруда».

Описание клинического случая

В 2016 г. у пациентки стали появляться боли в правых отделах живота, в связи с чем она была госпитализирована в хирургический стационар по месту жительства, где была диагностирована кишечная непроходимость, которая была купирована с помощью консервативной терапии. В декабре 2016 г. пациентка обратилась в Московский клинический научный центр с жалобами на выраженные боли в животе. В срочном порядке выполнена колоноскопия: в восходящей ободочной кишке выявлена инвагинированная тонкая кишка, занимавшая $\frac{2}{3}$ просвета, протяженность инвагината около 15 см, в терминальном отделе тонкой кишки обнаружена опухоль диаметром около 4 см, слизистая оболочка над образованием с эрозиями и наложениями фибрина (вероятно, стромального характера), биопсию не выполняли в связи с высоким риском возникновения кровотечения (рис. 1).

Результаты КТ органов брюшной полости — картина инвагинации терминального отдела подвздошной кишки в слепую и восходящую кишку, кровоток на уровне инвагината прослеживается (рис. 2).

С учетом клинической картины непроходимости пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфаденэктомией (рис. 3) и формированием ручного илеотрансверзоанастомоза (принимая во внимание отсутствие морфологической верификации опухоли и невозможность исключить злокачественное поражение, операция выполнена в указанном выше объеме).

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований — беспигментный метастаз меланомы, в 29 лимфатических узлах метастазов нет, в клетках опухоли определяется экспрессия S100, CD117, HMB45



Рис. 1. Эндоскопическая картина инвагината

Fig. 1. Endoscopic view of intussuscepted bowel



Рис. 2. КТ органов брюшной полости

Fig. 2. Abdominal CT



Рис. 3. Инвагинат (интраоперационное фото) и удаленный макропрепарат

Fig. 3. Intussuscepted bowel (intraoperational photo) and resected macrospecimen

Melan A. Послеоперационный период без особенностей, пациентка выписана на 6-е сутки послеоперационного периода. В настоящее время она продолжает терапию кейтрудой, при контрольном ПЭТ/КТ обнаружены очаги в печени, легком, ребре и подвздошной кишке без динамики, свежие очаги не выявлены.

Обсуждение

Илеоцекальная инвагинация у взрослых — очень редкая патология [9, 10]. Чаше инвагинация происходит в тех отделах кишки, где имеется избыточная подвижность ее участков относительно друг друга, в большинстве случаев между пет-

лей кишки, свободно лежащей в брюшной полости, и забрюшинно расположенной [11]. Однако настоящая причина инвагинации до сих пор неясна, по-видимому, любое поражение стенки кишки или наличие раздражающего вещества в ее просвете, которые изменяют нормальную перистальтическую активность, могут инициировать инвагинацию. Часть кишки, которая вворачивается в дистальный участок, называется инвагинатом. Во время инвагинации возникает отек кишечной стенки инвагината, вследствие чего нарушается кровообращение и при несвоевременном выполнении вмешательства может развиваться некроз этого участка кишки. Из описанных в литературе случаев следует, что илеоцекальная инваги-

нация чаще наблюдается у женщин в возрасте 50–70 лет [12]. У детей 90% инвагинаций идиопатического характера.

Различают тонко-тонкокишечную инвагинацию [13]; тонкотолстокишечную, когда участок тонкой кишки инвагинирует в толстую кишку без вовлечения аппендикулярного отростка; тонко-слепокишечную (илеоцекальная), когда инвагинатом являются терминальный отдел подвздошной кишки и илеоцекальный сегмент вместе с аппендикулярным отростком; толсто-толстокишечную (в том числе колоректальная), когда инвагинация ограничивается толстой и прямой кишкой без протрузии в анальный канал [14, 15]. Более половины толстокишечных инвагинаций — это следствие злокачественных новообразований, причиной колоректальных инвагинаций чаще бывает метастатическое поражение прямой кишки при раке легких или меланоме.

Симптоматика у таких пациентов неспецифична, у них могут наблюдаться боли в животе (у 70%), тошнота и рвота (у 68%), напряжение мышц передней брюшной стенки (у 45%). Фебрильная температура, примесь крови в каловых массах или мелена отмечаются очень редко [16]. В большинстве случаев инвагинация дебютирует возникновением болевого синдрома, пальпаторно определяется болезненный инфильтрат, повышаются лейкоцитоз и уровень С-реактивного белка.

На обзорной рентгенограмме брюшной полости чаще всего определяются раздутые газом петли кишечника, а диагноз устанавливают на основании результатов УЗИ и КТ органов брюшной полости. Обзорная рентгенография брюшной полости служит первым диагностическим инструментом, по ее результатам можно судить о наличии кишечной непроходимости и косвенно — о стороне обструкции. Большую диагностическую ценность имеют контрастные рентгенологические исследования, на рентгенограммах инвагинат в верхних отделах желудочно-кишечного тракта может выглядеть как «сложенные монеты» или «спиральная пружина». Бариевая клизма полезна при толстокишечных и илеоцекальных инвагинациях, рентгенологический признак которых — наличие чашеобразного дефекта наполнения. Однако выполнение бариевой клизмы может быть противопоказано при картине непроходимости или признаках ишемии [12].

Колоноскопия — очень полезный диагностический инструмент, особенно при подозрении на наличие толстокишечного инвагината. Эндоскопическую биопсию следует проводить с осторожностью из-за риска перфорации на фоне ишемии кишки [16, 17].

УЗИ при инвагинации характеризуется высокой информативностью и точностью [18]. Классические ультразвуковые признаки, такие

как «мишень» в поперечной плоскости и «псевдопочка» в продольной, наблюдаются практически у всех пациентов при инвагинации, однако имеется один большой недостаток — исследование затруднено при раздутых газом петлях, а такое состояние при наличии инвагината не редкость [19].

В последнее время КТ используют как основной метод диагностики при наличии неспецифической абдоминальной симптоматики после рентгенографии брюшной полости [20]. На томограммах в аксиальных проекциях инвагинат выглядит как «мишень» с эксцентрично расположенным «ободком» пониженной денситометрической плотности. По мере нарастания выраженности ишемии в инвагинируемой кишке эффект наслаивания усиливается и картина «мишени» становится более выразительной. Данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о высокой диагностической информативности КТ, которая превосходит даже ультрасонографию и эндоскопические методы в диагностике инвагинации.

Эффективность МРТ в диагностике инвагинации сопоставима с таковой КТ, общие характеристики картины инвагината схожи, однако МРТ часто имеет преимущества, такие как более быстрое проведение исследования по сравнению с КТ и отсутствие негативного эффекта от бария, помарки которого часто остаются в кишке [21–23].

Самым важным моментом при выборе тактики лечения инвагинации остается решение вопроса о необходимости расправления инвагината или выполнении первичной резекции [16]. Показаниями к резекции единым блоком являются наличие злокачественного новообразования, а также невозможность дифференцировать доброкачественную и злокачественную природу новообразования [24]. При небольшом инвагинате некоторые хирурги рекомендуют ликвидировать ее механически, однако при наличии в инвагинате малигнизированной опухоли расправление может спровоцировать внутрипросветную опухолевую диссеминацию или венозную эмболизацию, поэтому при возникновении сомнений следует выполнять расширенную резекцию кишки [25]. Однако механические манипуляции с инвагинатом могут привести к образованию десерозированных участков, а иногда и к перфорации стенки кишки [26]. По мере накопления опыта лечения кишечной инвагинации сформировалась точка зрения, согласно которой тонко-тонкокишечные инвагинации сначала следует попытаться ликвидировать механически, а при илеоцекальных и толсто-толстокишечных целесообразнее выполнить резекцию [27]. Мини-инвазивные вмешательства при кишечной инвагинации производят как с диагностической, так и с лечебной целью, но чаще при небольших инвагинациях [28]. Выбор доступа

зависит от ряда факторов: соматического состояния пациента, локализации и степени выраженности инвагинации, опыта хирурга [29, 30].

Заключение

Инвагинация кишечника у взрослых — очень редко встречающаяся патология, которая проявляется неспецифическими симптомами. Компьютерная томография брюшной полости

является самым информативным методом визуализации кишечной инвагинации. Хирургическое лечение в большинстве случаев заключается в резекции вовлеченного в патологический процесс сегмента кишки. Расправление инвагината без резекции целесообразно лишь в том случае, если есть полная уверенность в жизнеспособности кишки и отсутствуют данные о наличии злокачественного поражения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

- Alonso V., Targarona E.M., Bendahan G.E., Kobus C., Moya I., Cherichetti C., Balagué C., Vela S., Garriga J., Trias M. Laparoscopic treatment for intussusception of the small intestine in the adult. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13:394-6.
- Azar T., Berger D.L. Adult intussusception. *Ann Surg* 1997; 226:134-8.
- Tan K.Y., Tan S.M., Tan A.G., Chen C.Y., Chng H.C., Hoe M.N. Adult intussusception: experience in Singapore. *ANZ J Surg* 2003; 73:1044-7.
- Karahasanoglu T., Memisoglu K., Korman U., Tunckale A., Curgunlu A., Karter Y. Adult intussusception due to inverted Meckel's diverticulum: laparoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13:39-41.
- Zanoni E.C., Averbach M., Borges J.L., Corrêa P.A., Cutait R. Laparoscopic treatment of intestinal intussusception in the Peutz-Jeghers syndrome: case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13:280-2.
- Jelenc F., Brencic E. Laparoscopically assisted resection of an ascending colon lipoma causing intermittent intussusception. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15:173-5.
- Yamada H., Morita T., Fujita M., Miyasaka Y., Senmaru N., Oshikiri T. Adult intussusception due to enteric neoplasms. *Dig Dis Sci* 2007; 52:764-6.
- Yalamarhi S., Smith R.C. Adult intussusception: case reports and review of literature. *Postgrad Med J* 2005; 81:174-7.
- Begos D.G., Sandor A., Modlin I.M. The diagnosis and management of adult intussusception. *Am J Surg* 1997; 173:88-94.
- Felix E.L., Cohen M.H., Bernstein A.D., Schwartz J.H. Adult intussusception; case report of recurrent intussusception and review of the literature. *Am J Surg* 1976; 131:758-61.
- Weilbaeher D., Bolin J.A., Hearn D., Ogden W. 2nd. Intussusception in adults. Review of 160 cases. *Am J Surg* 1971; 121:531-5.
- Wang L.T., Wu C.C., Yu J.C., Hsiao C.W., Hsu C.C., Jao S.W. Clinical entity and treatment strategies for adult intussusceptions: 20 years' experience. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1941-9.
- Sachs M., Encke A. Entero-enteral invagination of the small intestine in adults. A rare cause of «uncertain abdomen». *Langenbecks Arch Chir* 1993; 378:288-91.
- Eisen L.K., Cunningham J.D., Aufses A.H. Jr. Intussusception in adults: institutional review. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 390-5.
- Thomas A.W., Mitre R., Brodmerkel G.J. Jr. Sigmoidorectal intussusception from a sigmoid lipoma. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:257.
- Takeuchi K., Tsuzuki Y., Ando T., Sekihara M., Hara T., Kori T., Kuwano H. The diagnosis and treatment of adult intussusception. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:18-21.
- Hurwitz L.M., Gertler S.L. Colonoscopic diagnosis of ileocolic intussusception. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:217-8.
- Fujii Y., Taniguchi N., Itoh K. Intussusception induced by villous tumor of the colon: sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2002; 30:48-51.
- Cerro P., Magrini L., Porcari P., De Angelis O. Sonographic diagnosis of intussusceptions in adults. *Abdom Imaging* 2000; 25:45-7.
- Bar-Ziv J., Solomon A. Computed tomography in adult intussusception. *Gastrointest Radiol* 1991; 16:264-6.
- Warshawer D.M., Lee J.K. Adult intussusception detected at CT or MR imaging: clinical-imaging correlation. *Radiology* 1999; 212:853-60.
- Marcos H.B., Semelka R.C., Worawattanakul S. Adult intussusception: demonstration by current MR techniques. *Magn Reson Imaging* 1997; 15:1095-8.
- Tamburrini S., Stilo A., Bertucci B., Barresi D. Adult colocolic intussusception: demonstration by conventional MR techniques. *Abdom Imaging* 2004; 29:42-4.
- Gayer G., Apter S., Hofmann C., Nass S., Amitai M., Zissin R., Hertz M. Intussusception in adults: CT diagnosis. *Clin Radiol* 1998; 53:53-7.
- Barussaud M., Regenet N., Briennon X., de Kerviler B., Pessaux P., Kohneh-Sharhi N., Lehur P.A., Hamy A., Leborgne J., le Neel J.C., Mirallie E. Clinical spectrum and surgical approach of adult intussusceptions: a multicentric study. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21:834-9.
- Chang C.C., Chen Y.Y., Chen Y.F., Lin C.N., Yen H.H., Lou H.Y. Adult intussusception in Asians: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1767-71.
- Reijnen H.A., Joosten H.J., de Boer H.H. Diagnosis and treatment of adult intussusception. *Am J Surg* 1989; 158:25-8.
- Kitamura K., Kitagawa S., Mori M., Haraguchi Y. Endoscopic correction of intussusception and removal of a colonic lipoma. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:509-11.
- Цхай В.Ф., Клиновский И.Ю. Редкое наблюдение псевдоопухоли тонкой кишки, осложнившейся инвагинацией. *Бюл сибирск мед* 2013; 1:114-7 [Tskhay V.F., Klinovitsky I.Yu. Rare case of small intestinal pseudoneoplasm complicated by intussusception. *Bul sibirsk med* 2013; 1:114-7].
- Шейкман М.В. Редкий случай инвагинации кишечника. *Вятский мед вестн* 2005; 3-4:90-1 [Sheykman M.V. Rare case of intestinal intussusception. *Vyatsky med vestn* 2005; 3-4:90-1].

Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая

А.К. Смольянинова¹, А.В. Губкин², Е.Е. Звонков¹, Ю.А. Кучерявый^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги», г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Primary liver lymphoma: review of the literature and clinical case presentation

A.K. Smolyaninova¹, A.V. Gubkin², Ye.Ye. Zvonkov¹, Yu.A. Kucheryavy^{2,3}

¹ National medical research center of hematology, Moscow, Russian Federation

² Semashko Central Hospital No. 2, Moscow, Russian Federation

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Цель наблюдения. Продemonстрировать редкий случай экстранодальной лимфомы с первичным массивным поражением печени, вызвавшим трудности при верификации диагноза. Несмотря на стремительное течение заболевания с развитием тяжелой печеночной недостаточности, что обусловило плохой прогноз, удалось получить выраженный эффект от высокодозной химиотерапии и достичь длительной ремиссии.

Основные положения. Первичные симптомы болезни появились остро: потливость, слабость,

Aim of the case presentation. To demonstrate the rare case of extranodal lymphoma with primary extensive liver involvement which caused difficulties at diagnosis verification. Despite of rapid disease progression with development of severe liver failure, that resulted in poor prognosis, patient demonstrated significant response to high-dose chemotherapy and achieved long-term remission.

Summary. Male 38-year-old patient developed acute symptoms: sweating, general weakness, febrile fever, weight loss (50 kg for 4 months), abdominal pain com-

Смольянинова Анна Константиновна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии». Контактная информация: annmo8@mail.ru

Smolyaninova Anna K. — MD, research associate, scientific and clinical department of high-dose chemotherapy of lymphomas, National medical research center of hematology. Contact information: annmo8@mail.ru mailto:annmo8@mail.ru; 125167, Moscow, Novy Zykovsky drive, 4.

Губкин Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»

Gubkin Andrey V. — MD, head of department of hematology, Semashko Central Hospital No. 2.

Звонков Евгений Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделением высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии». Контактная информация: dr.zvonkov@gmail.com

Zvonkov Yevgeny Ye. — MD, PhD head of scientific and clinical department of high-dose chemotherapy of lymphomas, Hematological scientific center. Contact information: dr.zvonkov@gmail.com; 125167, Moscow, Novy Zykovsky drive, 4.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», главный гастроэнтеролог Центральной медицинской дирекции здравоохранения ОАО «РЖД». Контактная информация: proped@mail.ru

Kucheryavy Yuri A. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, chief gastroenterologist of Central medical healthcare administration of RZHD. Contact information: proped@mail.ru mailto:proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1

Поступила: 19.12.2017 / Received: 19.12.2017

фебрильная лихорадка, уменьшение массы тела (50 кг за 4 мес), боли в животе в сочетании с гепатомегалией и множественными очаговыми образованиями в печени по данным УЗИ, 5-кратная биопсия которых в течение 6 мес была неинформативной. В лабораторных анализах нарастали признаки печеночной недостаточности при нормальном уровне альфа-фетопroteина и ракового эмбрионального антигена, клинически — прогрессировали признаки печеночной энцефалопатии, кожный геморрагический синдром, выраженные отеки, асцит, кожный зуд и расчесы. Эмпирически назначенная терапия преднизолоном не дала эффекта и осложнилась развитием стероидного диабета. Диагноз был установлен только на основании результатов открытой биопсии печени — диффузная В-крупноклеточная лимфома. На фоне четырех блоков высокодозной полихимиотерапии по программе mNHL-BFM-90 отмечены быстрое уменьшение размеров печени, восстановление сознания, разрешение признаков энцефалопатии, однако печень и селезенка по-прежнему оставались увеличенными, в паренхиме органов сохранялись очаговые образования, в связи с чем потребовалось выполнить лапароскопию с биопсией патологических очагов, в которых опухолевые клетки не обнаружены. В течение 10 лет последующего наблюдения за пациентом сохраняется компенсация печеночной функции, очаговые изменения в печени и селезенке не определяются, что свидетельствует о достижении полной ремиссии опухоли при сроке наблюдения 113 мес.

Заключение. Наличие множественных очаговых образований в печени и признаков прогрессирующей печеночной недостаточности при нормальном уровне опухолевых маркеров обуславливает необходимость рассматривать первичную лимфому печени в спектре возможных нозологий. Потенциально плохой прогноз для жизни в подобных клинических ситуациях при выявлении первичной лимфомы печени может измениться радикально на благоприятный благодаря высокой эффективности современных химиотерапевтических средств.

Ключевые слова: опухоль печени, В-клеточная лимфома, дифференциальная диагностика, химиотерапия.

бинед to hepatomegaly and multiple focal lesions in the liver according to abdominal US, with 5 unsuccessful attempts for 6 months to receive informative tissue sample. Laboratory tests revealed progressive signs of liver failure at normal level of alpha-fetoprotein and carcino-embryonic antigen; clinical signs included progressive manifestations of liver encephalopathy, skin hemorrhages, severe edema, ascites, pruritis and excoriations. Empirical therapy by prednisolon resulted in no response and was complicated by development of steroid diabetes. The diagnosis of diffuse B-macrocellular lymphoma was established only via open liver biopsy. Four sessions of high-dose polychemotherapy according to mNHL-BFM-90 program resulted in rapid reduction of liver size, recovery of consciousness, resolution of encephalopathy signs, however the liver and the spleen remained enlarged with focal parenchymatous lesions that required laparoscopy with biopsy of the pathological foci, the latter revealed no remaining neoplastic cells. During 10 years of patient follow-up liver function remains compensated, focal lesions in the liver and the spleen are undetectable, that indicates achievement of 113-months complete tumor remission.

Conclusion. Presence of multiple focal lesions in the liver and signs of progressive liver failure at normal level of tumor markers requires taking into account primary liver lymphoma in the spectrum of possible etiologies. Potentially poor life prognosis in similar clinical situations at detection of primary liver lymphoma can flip to favorable due to high efficacy of modern chemotherapeutic agents.

Key words: liver tumor, B-cellular lymphoma, differential diagnosis, chemotherapy.

Для цитирования: Смольянинова А.К., Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кучерявый Ю.А. Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):106-114
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-106-114

For citation: Smolyaninova A.K., Gubkin A.V., Zvonkov Ye.Ye., Kucheryavy Yu.A. Primary liver lymphoma: review of the literature and clinical case presentation. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):106-114
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-106-114

Введение

Первичная лимфома печени (ПЛП) была впервые описана в 1965 г. А. Ата и соавт. [1]. ПЛП — очень редкая патология: составляет около 0,016% от всех неходжкинских лимфом, 0,4% от всех первичных экстранодальных лимфом и 0,1% от всех злокачественных опухолей печени [2, 3].

К критериям диагностики ПЛП относят первичное изолированное поражение печени в отсутствие отдаленных очагов опухоли. При длительном анамнезе нередко наблюдается распространение лимфомы на селезенку и регионарные лимфатические узлы [4].

Более 90% ПЛП происходит из В-клеток, Т-клеточные лимфомы (периферическая, анапластическая, гепатолиенальная) встречаются крайне редко. Среди В-клеточных ПЛП до 96% составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома, описаны случаи развития MALT-лимфомы, лимфомы Беркитта с первичным поражением печени [2–6].

Клинические признаки ПЛП неспецифичны (так называемые В-симптомы — лихорадка, уменьшение массы тела, ночная потливость, боли в животе и желтуха), что определяет высокую частоту ошибок на этапе установления диагноза и длительный анамнез у большинства больных. Характерно стремительное течение опухоли с развитием печеночной энцефалопатии и комы. Смерть часто наступает до начала специфического лечения и диагноз устанавливают на вскрытии [7].

В гистологических препаратах наблюдаются деструкция дольковой структуры печени, диффузная или нодулярная инфильтрация вдоль печеночных синусов с повреждением гепатоцитов, разрушение печеночных протоков клетками опухоли округлой формы средних и больших размеров с крупными гранулами хроматина и обильной вакуализированной цитоплазмой. Ядра в атипичных клетках округлые, расщепленные, с выраженными нуклеолами. Характерны частые фигуры митозов с формированием картины «звездного неба». При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют общие В-клеточные маркеры CD19, CD20, CD79a и негативны по маркерам CD3, CD43, Her-1. Маркеры нелимфатических опухолей (цитокератин и специфическая энлаза) в атипичных клетках негативны. Отмечается высокий коэффициент пролиферативной активности Ki-67 — 75–80% [2–6, 8, 9].

Единая программа терапии при ПЛП не разработана. Все рекомендации основаны на опыте лечения в отдельных клинических случаях. Согласно современным представлениям, при ПЛП предпочтение отдают *полихимиотерапии* (ПХТ). Хирургическое удаление опухоли производят в основном в тех случаях, когда ошибочно предполагают наличие рака без морфологического подтверждения диагноза до операции [3].

Редкий клинический случай — развитие первичной лимфомы печени у мужчины 38 лет

Больной С. в ноябре 2007 г. отметил резкое ухудшение самочувствия: появились потливость, слабость, лихорадка, боль в животе, уменьшилась масса тела. При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) выявлена гепатомегалия с множественными очаговыми образованиями в печени. На момент первичного обследования спленомегалия и лимфаденопатия не определялись.

В дальнейшем пациент в течение 6 мес проходил обследование в различных стационарах с предположительными диагнозами «гепатоцеллюлярная карцинома», «цирроз», «абсцессы печени», «амебиаз». Больному 5 раз производили пункционную биопсию патологических очагов в печени, однако материал каждый раз оказывался неинформативным. Концентрация *альфа-фетопroteина* (АФП) и *ракового эмбрионального антигена* (РЭА) оставалась в пределах нормальных значений. Состояние пациента ухудшалось: сохранялись фебрильная лихорадка и интенсивная абдоминальная боль, продолжала уменьшаться масса тела (50 кг за 4 мес), в лабораторных анализах выявлены признаки печеночной недостаточности, возникали эпизоды гепатаргии. С марта 2008 г. в связи с «метастатическим поражением печени без выявленного первичного очага» был назначен преднизолон, который пациент принимал в течение 1,5 мес. На фоне длительного приема глюкокортикоидов у больного развился сахарный диабет. В апреле 2008 г. пациенту впервые произведена открытая биопсия печени, и по результатам гистологического исследования биоптата было заподозрено лимфопрлиферативное заболевание. В конце апреля 2008 г. в крайне тяжелом состоянии больной поступил в Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. С момента появления первых признаков заболевания прошло около полугода.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на слабость, сонливость, боль в правой половине живота, лихорадку 38–39°C, одышку в покое, кожный зуд. При осмотре обращали на себя внимания признаки печеночной энцефалопатии: нарушение сознания до сопора, хоботковый рефлекс, установочный нистагм, тремор рук, расстройство чувствительности по полиневротическому типу. Кроме того, у пациента определялись выраженная желтушность склер и кожи, развернутый петехиально-экхиматозный кожный геморрагический синдром, расширенная капиллярная сеть на передней брюшной стенке. На коже имелись следы расчесов, наблюдались отеки голеней и стоп.

Живот был значительно увеличен в объеме из-за асцитической жидкости и гепатомегалии. При пальпации нижний край печени выступал на 15 см из-под реберной дуги, селезенка была недоступна пальпации вследствие увеличения левой доли печени (рис. 1).

В коагулограмме отмечалось снижение уровня факторов протромбинового комплекса (ПТИ 60%, фибриноген 1 г/л, антитромбин III 40%). В биохимическом анализе крови выявлено уменьшение количества общего белка до 49 г/л (альбумин 21 г/л), холестерина до 2,3 Ммоль/л. Кроме того, определялось повышение концентрации билирубина в 15 раз, печеночных фермен-



Рис. 1. Больной С. при поступлении в гематологический стационар

Fig. 1. Patient S. at admission to hematological hospital

тов в 6–8 раз: билирубин общий 255 мкмоль/л, билирубин связанный 146,2 мкмоль/л, билирубин свободный 108,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 1674 Ед/л, аспартатаминотрансфераз: 189 Ед/л, аланинаминотрансфераза 87 Ед/л, γ -глутамилпептидаза 2355 Ед/л, *лактатдегидрогеназа* (ЛДГ) 2400 Ед/л. Концентрация глюкозы к крови колебалась в пределах от 10 до 16 ммоль/л.

Маркеры вирусных гепатитов и *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ) отрицательные. В клетках крови выявлены ДНК и IgM *цитомегаловируса* (ЦМВ), что свидетельствовало о реактивации ЦМВ-инфекции.

Результаты УЗИ: размеры левой доли печени составляли 216×104 мм, правой — 241×168 мм. Практически вся ткань представлена очаговыми образованиями разных размеров, сливающимися

в «поля». Кроме того, определялось увеличение селезенки до 150×56 мм с диффузными изменениями в ее структуре. Обнаружены увеличенные лимфатические узлы в области ворот печени размером 30×20 мм и в воротах селезенки размером до 20×12 мм.

Согласно результатам *компьютерной томографии* (КТ), печень была увеличена до 260 мм в косом вертикальном размере, селезенка — до 150 мм. В печени выявлены множественные очаги больших размеров (рис. 2, *a, b*) и один аналогичный очаг в верхнем полюсе селезенки (рис. 2, *c*). Лимфатические узлы в воротах печени и селезенки были увеличены до 20 мм.

На основании результатов КТ органов грудной полости диагностированы двусторонняя тотальная очагово-интерстициальная плевропневмония и двусторонний гидроторакс. Признаки лимфаденопатии не выявлены (рис. 3).

В цитологических препаратах печени выявлены атипичные лимфоидные клетки (рис. 4, *a*). В гистологических препаратах установлена диффузная инфильтрация с тотальным замещением ткани печени клетками опухоли (рис. 4, *b*), экспрессирующими общий лейкоцитарный антиген LCA, общий В-клеточный антиген CD20, а также маркер bcl6. Антигены CD34, TDT, CD30, ALK, CD5, CD10, MUM1 и bcl2 в патологических клетках были негативными. Маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессировался в 80–90% опухолевых клеток. Морфологическая картина соответствовала диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

При иммунохимическом исследовании мочи и сыворотки у пациента была выявлена моноклональная секрция (Мк 5,2 г/л) белка Бенс-Джонса κ .



Рис. 2. КТ органов брюшной полости до начала полихимиотерапии

a, b — аксиальный и коронарный срезы: печень увеличена, паренхима неоднородной структуры из-за обширных гиподенсных зон размером до 144,7×85,8 мм (указаны стрелками); *c* — в верхнем полюсе селезенки определяется гиподенсный участок размером 36,1×33,4 мм (указан стрелкой)

Fig. 2. Abdominal CT prior to polychemotherapy onset

a, b — axial and coronary scans: the liver is enlarged, parenchyma of heterogenic pattern due to the presence of extensive hypodense areas up to 144.7×85.8 mm in size (arrows); *c* — the area of decreased density 36.1×33.4 mm in size is detected in the upper pole of the spleen (arrows)



Рис. 3. КТ органов грудной клетки до начала полихимиотерапии: прозрачность легочного фона диффузно снижена из-за обширных зон альвеолярной инфильтрации по типу матового стекла. В верхней доле левого легкого определяются фокусы уплотнения легочной ткани неомогенной структуры

Fig. 3. Chest CT prior to polychemotherapy onset: background transparency of pulmonary tissue is diffusely decreased due to multiple areas of alveolar infiltration with «ground glass» sign. Heterogeneous foci of pulmonary tissue consolidation are visible in the left upper lobe

Согласно результатам трепанобиопсии с исследованием клональной перестройки генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, УЗИ периферических и висцеральных лимфатических узлов,

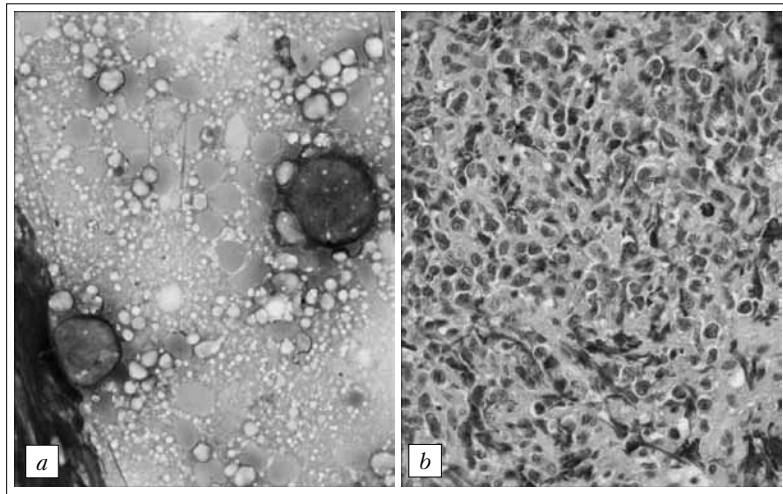


Рис. 4. Цитологический препарат печени (а): крупные лимфоидные клетки с нежным хроматином, 1–2 нечеткими нуклеолами, базофильной вакуолизированной цитоплазмой (объектив $\times 100$); гистологический препарат (b): массивная инфильтрация из крупных анаплазированных лимфоидных клеток, много фигур митозов (объектив $\times 40$)

Fig. 4. Liver tissue histological specimen (a): large lymphoid cells with delicate chromatin, 1 to 2 indistinct nucleoli and basophilic vacuolated cytoplasm (magnification $\times 100$); (b) histological specimen: massive infiltration of large anaplastic lymphoid cells, multiple mitotic figures (magnification $\times 40$)

магнитно-резонансной томографии головного мозга, других очагов опухоли не обнаружено. Пациенту был установлен диагноз «диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением печени, селезенки, лимфатических узлов ворот печени и селезенки. Моноклональная секреция Мк белка Бенс-Джонса κ ».

В связи с крайне тяжелым состоянием, обусловленным декомпенсированной печеночной недостаточностью, опухолевой интоксикацией, инфекционными осложнениями (пневмония, реактивация ЦМВ-инфекции), пациент был переведен в палату интенсивной терапии. В реанимационном отделении проводили комплексную противомикробную, противовирусную терапию, инсулинотерапию, заместительную терапию альбумином, фактором протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмой, сеансы плазмафереза. Кроме того, в условиях отделения интенсивной терапии пациенту были проведены предфаза (циклофосфан+дексаметазон) и один блок В высокодозной ПХТ по программе mNHL-BFM-90 (блок В: дексаметазон 10 мг/м^2 1–5-й день, циклофосфамид 200 мг/м^2 1–5-й день, метотрексат 1000 мг/м^2 1-й день, винкристин 2 мг 1-й день, доксорубин 25 мг/м^2 4–5-й день). На фоне проводимого лечения отмечено быстрое улучшение состояния: уменьшение размеров печени, восстановление сознания, нормализация лабораторных показателей, что позволило перевести пациента в гематологическое отделение. В дальнейшем больному были проведены еще два

блока высокодозной ПХТ: блок Ад (дексаметазон 10 мг/м^2 1–5-й день, ифосфамид 800 мг/м^2 1–5-й день, метотрексат 1000 мг/м^2 1-й день, винкристин 2 мг 1-й день, доксорубин 50 мг/м^2 3-й день, цитарабин 150 мг/м^2 4–5-й день, этопозид 120 мг/м^2 4–5-й день) и блок В, доза метотрексата во всех курсах была редуцирована на 50%.

Переносимость ПХТ была крайне тяжелой. Каждый блок ПХТ сопровождался развитием гематологической токсичности 4-й степени, инфекционной токсичности 3–4-й степени, мукозитом 3-й степени, печеночной токсичностью 2–3-й степени, метаболическими нарушениями (гипергликемия). Токсичность определяли в соответствии со шкалой National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria [10]. Пациенту потребовались множественные заместительные гемотрансфузии, введение *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (Г-КСФ), проведение комплексной противомикробной, противовирусной

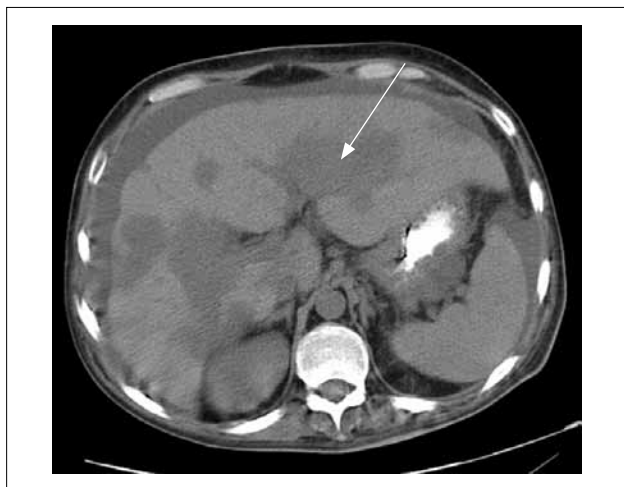


Рис. 5. КТ органов брюшной полости после 3 курсов ПХТ: печень увеличена до 18 см, паренхима неоднородной структуры из-за обширных гиподенсных зон (указаны стрелкой), размеры отдельных участков уменьшены на 5–10 мм, размеры селезенки 108×46×157 мм.

Fig. 5. Abdominal CT after 3 courses of PCT: the liver is enlarged up to 18 cm, parenchyma is heterogeneous due to the presence of extensive hypodense zones (arrow), the size of some of them is reduced by 5–10 mm, spleen size is 108×46×157 mm

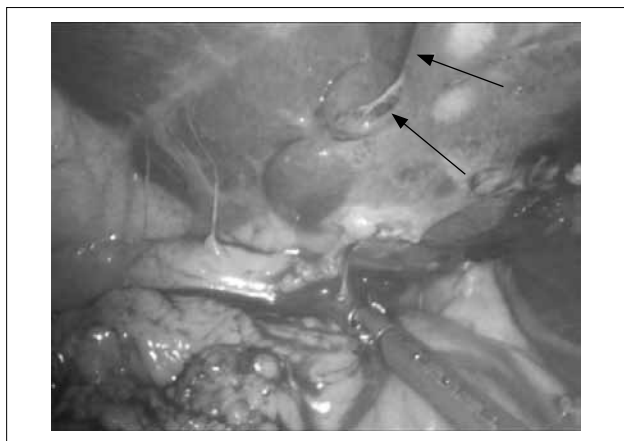


Рис. 6. Краевая биопсия резидуальных очагов печени (указаны стрелками)

Fig. 6. Marginal biopsy of residual liver foci (arrows)

терапии, инсулинотерапии, полное парентеральное питание в периоды развития тяжелого мукозита.

После 3 блоков ПХТ при иммунохимическом исследовании мочи и сыворотки патологической секреции не выявлено. Признаков печеночной недостаточности в лабораторных анализах не было. Однако, согласно результатам КТ и УЗИ, размеры печени и селезенки по-прежнему были увеличены, в паренхиме органов сохранялись очаговые образования (рис. 5).

Для исключения резистентной опухоли была выполнена лапароскопия с биопсией патологических очагов (рис. 6).

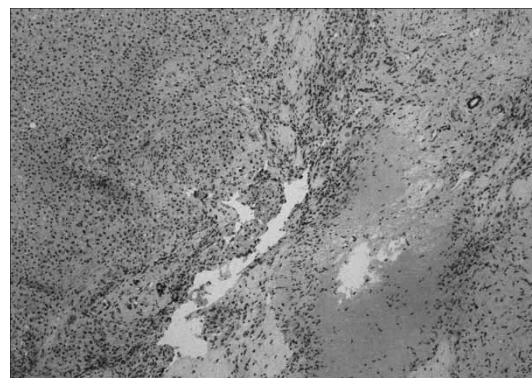


Рис. 7. Гистологическое исследование резидуального очага в печени: массивные очаги некроза, в которых просматривается структура печени — расширенные склерозированные портальные тракты, инфильтрированные лимфоцитами, гистиоцитами, небольшим количеством плазматических и гранулоцитов; вне полей некроза структура ткани печени сохранена

Fig. 7. Histological examination of residual liver foci: massive necrotic areas having the pattern of hepatic parenchyma inside — dilated sclerotic portal tracts infiltrated by lymphocytes, histiocytes, small number of plasma cells and granulocytes; outside of necrotic areas the liver architecture is preserved

Согласно результатам гистологического и цитологического исследования биоптата печени и асцитической жидкости опухолевые клетки не обнаружены (рис. 7).

Больному проведен 4-й блок высокодозной ПХТ. После купирования всех осложнений пациент выписан из стационара.

Результаты обследования, проведенного через 1 год после окончания лечения: иммунохимическая ремиссия сохраняется, в биохимическом анализе крови показатели в пределах нормальных значений. При выполнении КТ отмечены дальнейшее уменьшение размеров печени, практически полный регресс патологических очагов и появление кальцинатов в областях предшествующего опухолевого поражения. Размеры селезенки нормализовались, участки патологической плотности в ее паренхиме не выявлены (рис. 8, а).

По данным последнего стадирования, проведенного в 2017 г., через 10 лет после окончания ПХТ, сохраняется компенсация печеночной функции, патологическая секреция не выявлена. При проведении КТ отмечено дальнейшее уменьшение размеров печени и увеличение количества кальцинатов. Очаговые изменения в печени и селезенке не обнаружены (рис. 8, б).

Несмотря на отмену кортикостероидов, у пациента сохраняется гипергликемия. В настоящее время больной получает постоянную терапию инсулином.

Таким образом, у пациента с первичной лимфомой печени достигнута полная ремиссия опухоли при сроке наблюдения 113 мес.

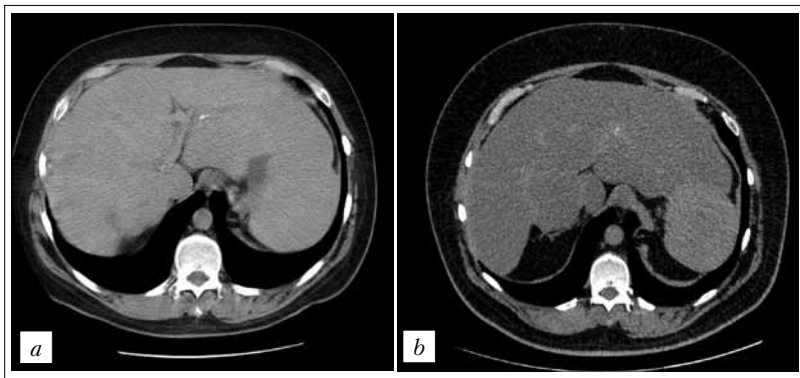


Рис. 8. КТ органов брюшной полости.

a — через 1 год после ПХТ: печень увеличена за счет левой доли (15 см), в структуре печени имеются множественные известковые включения, селезенка 110×104 мм без участков патологической плотности; *b* — через 10 лет после окончания ПХТ: левая доля печени увеличена, в паренхиме обеих долей визуализируются группы кальцинатов

Fig. 8. Abdominal CT.

a — in 1 year after PCT: the liver is enlarged due to the left lobe (15 cm), hepatic parenchyma contains multiple calcific inclusions, the spleen is 110×104 mm in size having no areas of pathological density; *b* — in 10 years after PCT termination: left lobe of the liver is enlarged, groups of calcific inclusions are present in parenchyma of both lobes

Обсуждение

Поражение печени выявляют у 15–22% больных с неходжкинскими лимфомами, однако у большинства из них наблюдается вторичное вовлечение печени в патологический процесс при генерализованной опухоли [2, 3]. По данным регистра опухолей Johns Hopkins, за 30-летний период только 1,1% от всех опухолей печени составили ПЛП [11]. С появлением таких современных методов диагностики отдаленных очагов опухоли, как позитронно-эмиссионная томография, частота выявления ПЛП, вероятно, будет еще ниже.

Этиология ПЛП не ясна. Известно, что в норме в портальных трактах печени имеется мощный локальный специфический НК-клеточный иммунитет, чем, возможно, объясняет тот факт, что лимфатические опухоли в печени развиваются очень редко. Обращает на себя внимание высокая частота инфицирования *вирусным гепатитом С* (ВГС): по данным разных авторов, у 60–70% больных с ПЛП выявляют маркеры ВГС, что рассматривают как одну из причин возникновения опухоли. Возможными пусковыми факторами являются также другие инфекции, в частности вызываемые ВИЧ и вирусом Эпштейна–Барр, хронические заболевания печени (первичный билиарный цирроз), аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов. Механизм развития лимфатической опухоли предположительно заключается в возникновении недостаточности Т/НК-клеточного

звена иммунитета. В результате срыва локального Т/НК-клеточного контроля в печени индуцируется пролиферация В-лимфоцитов, что с высокой вероятностью приводит к развитию лимфатической опухоли [2–6].

В описанном клиническом случае у пациента не было ни одного из описанных факторов риска развития ПЛП, поэтому сложно предположить, что послужило предпосылкой к развитию такой редкой опухоли.

ПЛП чаще развивается у мужчин (соотношение 3:1), средний возраст больных 50 лет. В клинической картине доминируют симптомы быстро прогрессирующего заболевания печени с выраженными признаками интоксикации: лихорадка, ночная потливость, уменьшение массы тела, желтуха, быстрое увеличение размеров печени с признаками печеночной недостаточности. Увеличение выраженности печеночной дисфункции с присоединением портальной

гипертензии может сопровождаться увеличением селезенки. Поражение периферических лимфатических узлов обычно отсутствует даже при длительном течении болезни. На КТ обычно выявляют очаговый тип поражения печени, при этом может быть один очаг или несколько очагов. У ½ больных отмечается диффузный тип поражения. При лабораторном исследовании выявляют повышение уровня билирубина, активности печеночных ферментов, ЛДГ, иногда гиперкальциемию. Описан случай секреции белка Бенс-Джонса у больного с ПЛП [3, 8, 9].

Концентрация АФП и РЭА при ПЛП остается в пределах нормальных значений в отличие от таковой при гепатоцеллюлярной карциноме, поэтому у больных с очаговым поражением печени, признаками печеночной недостаточности и нормальными значениями АФП и РЭА должна быть заподозрена ПЛП [2].

На основании клинических и рентгенологических признаков нельзя достоверно отличить ПЛП от других заболеваний печени (метастазы плоскоклеточного рака, аденокарциномы, первичный рак печени, эмбриональная саркома, гранулематозный холангит, воспалительная псевдоопухоль, гранулематозный гепатит и др.). В связи с этим часто диагноз ПЛП устанавливают только после хирургического удаления опухоли. Объем оперативного вмешательства при этом часто очень большой: единым блоком удаляют опухоль и желчный пузырь, производят гепатодуоденальную лимфаденэктомию. В литературе

даже описан случай трансплантации печени без предоперационной биопсии 25-летнему пациенту с острой печеночной недостаточностью неясной этиологии, а диагноз «лимфома» был установлен после морфологического исследования удаленной печени. В результате увеличивается период до начала специфического лечения, а химиотерапевтические возможности ограничиваются тяжелым состоянием больного, обусловленным не только агрессивной опухолью, но и выполненным вмешательством, поэтому биопсия печени является «золотым стандартом» для установления диагноза ПЛП [4, 9, 12].

Описанный клинический случай можно назвать типичным примером длительного диагностического поиска при ПЛП. Несмотря на fulminantное течение заболевания, диагноз в течение полугода не был установлен. Обращала на себя внимание нормальная концентрация онкомаркеров при массивном поражении печени. Вероятно, недостаточная информированность врачей о такой редкой патологии печени, как ПЛП, не позволила ее заподозрить. Назначение кортикостероидов до морфологической верификации диагноза было нецелесообразным, так как при этом уменьшалась вероятность провести успешную биопсию, а также формировалась «предлеченность» и как следствие устойчивость опухоли к последующему цитостатическому воздействию. Следует отметить, что больному многократно безуспешно проводили пункционную биопсию печени, а установить диагноз удалось только после исследования материала, полученного с помощью открытой биопсии. Поражение печени лимфатической опухолью обычно ассоциировано с массивным некрозом ткани, что затрудняет морфологическую верификацию и нередко становится причиной ложноотрицательного результата пункционного исследования, поэтому в сложных диагностических случаях оптимальным является проведение открытой биопсии печени [3].

В связи с редким развитием ПЛП и отсутствием проспективных исследований, общего алгоритма выбора терапии нет. С помощью операции обычно не удается добиться устойчивой ремиссии, без последующей специфической химиотерапии прогрессирование заболевания наблюдается в ранние сроки после проведенного вмешательства, при этом удаление опухоли не улучшает результаты лечения. Большинству больных с ПЛП проводят ПХТ по программе СНОР (преднизолон 60 мг/м² 1–5-й день, циклофосфамид 750 мг/м² 1-й день, винкристин 2 мг 1-й день, доксорубин 50 мг/м² 1-й день) с включением ритуксимаба. Вопрос, является ли ПЛП опухолью, высокочувствительной к химиотерапии, по-прежнему не решен. Результаты лечения в разных клиниках значительно различаются. Так, по данным Jinfend Z. и соавт. [3], 3-летняя

общая выживаемость при нодулярном и диффузном типах поражения печени достоверно различается — 57 и 18% соответственно ($p=0,0033$). Схожие результаты получены в исследовании, проведенном J. Emile [13]. Кроме того, авторами установлено, что диффузный тип поражения печени чаще ассоциирован с выраженной гепатомегалией и печеночной недостаточностью.

В Техасском онкологическом центре им. М.Д. Андерсона за 20-летний период (с 1974 по 1995 г.) диагноз ПЛП был установлен 24 пациентам. Все больные получили ПХТ, полная ремиссия достигнута у 85% из них, а безсобытийная 5-летняя выживаемость составила 70% [4, 6].

По данным V. Avlonitis [14], на 72 случая ПЛП, описанных в литературе, средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет 15,3 мес, варьируя от 3 до 123,6 мес.

В описанном клиническом случае состояние больного на момент начала лечения было крайне тяжелым (4 балла по шкале ECOG/Eastern Cooperative Oncology Group) и проводить ему ПХТ было рискованно. Однако тяжесть состояния больного определялась прежде всего опухолью с тотальным поражением печени и острой печеночной недостаточностью. Молодой возраст, «предлеченность» кортикостероидами, длительный анамнез заболевания были решающими факторами, определившими выбор программы интенсивной ПХТ. Лечение было начато в отделении интенсивной терапии, где больному потребовалась комплексная сопроводительная терапия с полным «протезированием» функции печени до получения противоопухолевого эффекта ПХТ. Восстановление функции печени у пациента произошло быстро, уже к началу второго курса химиотерапии лабораторные показатели были скомпенсированы.

На основании анализа описанного клинического случая можно сделать следующее заключение:

1. Больным, у которых заподозрено первичное опухолевое поражение печени при нормальных значениях онкомаркеров (АФП, РЭА), необходимо выполнить биопсию и исключить ПЛП.

2. ПЛП характеризуется быстрым «агрессивным» течением, поэтому диагноз необходимо установить в максимально короткие сроки и незамедлительно начать специфическое лечение.

3. Больному с ПЛП была успешно проведена высокодозная ПХТ, несмотря на крайне тяжелое состояние на момент начала лечения. Проведение высокодозной ПХТ оказалось возможным благодаря массивной сопроводительной поддержке (плазмаферез, терапия Г-КСФ, заместительная гемотрансфузионная терапия, антибактериальная и противовирусная терапия, парентеральное питание и др.).

4. В описанном случае отмечалось несоответствие между выраженным клиническим ответом

на лечение, устойчивой положительной динамикой согласно результатам лабораторных исследований и медленным регрессом изменений по результатам инструментальных исследований.

Остаточные очаги в печени, сохранившиеся после ПХТ, были неопухолевой природы и подверглись полному регрессу в течение нескольких лет после окончания лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Ata A.A., Kamel I.A.* Primary reticulum cell sarcoma of the liver. A case report. *J Egypt Med Ass* 1965; 48:514-21.
2. *Yonghua L., Jinhong J., Qinli W.* et al. A Case of Primary Hepatic Lymphoma and Related Literature Review. *Case Reports Hepatol* 2016; 6764121. doi: 10.1155/2016/6764121.
3. *Jinfeng Z., Yiliang H., Ruting Z.* et al. Clinicopathological features of primary hepatic diffuse large B-cell lymphoma: a report of seven cases and a literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10):12955-60.
4. *Steller E., Leeuwen M.S., Hillegersberg R.* Primary lymphoma of the liver – A complex diagnosis. *World J Radiol* 2012; 4(2):53-7.
5. *Kanta K., Jiro W., Yumi O.* Etiological factors in primary hepatic B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 2012; 460:379-87.
6. *Page R.D., Romaquera J.E., Osborne B.* et al. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92(8):2023-9.
7. *Santos E.S., Raez L.E., Salvatierra J.* et al. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphomas: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2789-93.
8. *Modi G., Madabhavi I., Patel A.* et al. Primary Hepatic Burkitt Lymphoma: A Bizarre Site and Triumph Tale. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(2):159-62.
9. *Ugurluer G., Miller R., Li Y.* Primary hepatic lymphoma: a retrospective, multicenter Rare Cancer Network study. *Rare Tumors* 2016; 8:6502.
10. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.
11. *Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A.* Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. 2nd Series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1989. P. 244-6.
12. *López L.R., Díaz F.J., Pérez B.S.* Acute Liver Failure Caused by Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Liver. *Transplant Proc* 2016; 48:3000-2.
13. *Emile J.F., Azoulay D., Gornet J.M.* et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol* 2001; 12:1005-101.
14. *Avlonitis V.S., Linos D.* Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999; 165:725-9.