



# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Эндосонография: большой дуоденальный сосочек у пациентов с хроническим панкреатитом и билиарным сладжем. Пояснения на с. 26–35  
Endosonography: a large duodenal papilla in patients with chronic pancreatitis and biliary sludge. Explanations are given on p. 26–35

РАБЕПРАЗОЛ

# РАЗО®



- pH** Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи\*
- pH** Низкий риск лекарственного взаимодействия<sup>1</sup>
- pH** 30 таблеток в упаковке по доступной цене<sup>1</sup>

**№1 РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ**<sup>2</sup>



Перг. №ЛП-002666 от 29.12.2018

## ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®\*

\* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. По данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в натуральном выражении, в сегменте розничных продаж на территории РФ за период март 2018 – февраль 2019 года.

Для внимания медицинских работников. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лаботорис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,  
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: [www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru)

ISSN: 1382-4376 (Print)  
ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:  
Общероссийская общественная  
организация «Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация» (www.gastro.ru)

Издатель: ООО «Гастро»  
127282, Москва, а/я 84

Периодичность издания:  
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
15.12.1994  
(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  
опубликованы основные  
научные результаты  
диссертаций на соискание  
ученой степени доктора наук

Материалы журнала  
распространяются по лицензии  
Creative Commons Attribution-  
NonCommercial-NoDerivs 3.0  
Unported

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии, колопроктологии

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru).

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное общество по изучению микробиома человека (НОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последилового образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии ([www.gastrohep.ru](http://www.gastrohep.ru)).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

### **Главный редактор**

**Ивашкин Владимир Трофимович** — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### **Заместитель главного редактора**

**Шептулин Аркадий Александрович** — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### **Заместитель главного редактора**

**Павлов Чавдар Савов** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### **Ответственный секретарь**

**Лапина Татьяна Львовна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## *Редакционная коллегия*

**Блом Хуберт Е.** — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

**Булгаков Сергей Александрович** — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Григорян Эдуард Грачиевич** — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

**Губергриц Наталья Борисовна** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

**Касаца Джованни** — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

**Кононов Алексей Владимирович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

**Королев Михаил Павлович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

**Маев Игорь Вениаминович** — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Маевская Марина Викторовна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Малфертейнер Питер** — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

**Маммаев Сулейман Нуратчинович** — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

**Мараховский Юрий Харитонович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

**Нерсесов Александр Витальевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

**Охлобыстин Алексей Викторович** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Перлемутер Габриель** — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

**Пузырев Валерий Павлович** — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

**Серяков Александр Павлович** — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

**Симаненков Владимир Ильич** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Тертычный Александр Семенович** — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Трухманов Александр Сергеевич** — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Тутельян Виктор Александрович** — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

**Хлынова Ольга Витальевна** — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

**Царьков Петр Владимирович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Черданцев Дмитрий Владимирович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

ISSN: 1382-4376 (Print)  
ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the  
Russian Gastroenterological  
Association ([www.gastro.ru](http://www.gastro.ru))

Publisher: «Gastro» LLC  
127282, Moscow, PO box 84

Frequency: Bi-monthly

Circulation: 3000 copies

Subscription index: 73538

The Journal is registered  
at the Press Committee of the  
Russian Federation under the  
number № 013128, 15.12.1994

Information about the Journal  
is available on the website  
[www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru)

E-mail: [editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)

The Journal is included  
into the Higher Attestation  
Commission (HAC) of  
the Ministry of Education  
and Science of the Russian  
Federation list of leading peer  
per-reviewed scientific journals  
and periodicals recommended  
for publishing the basic  
research results of doctor theses

Content is distributed under  
Creative Commons Attribution-  
NonCommercial-NoDerivs 3.0  
Unported License

© Russian Journal of  
Gastroenterology, Hepatology,  
Coloproctology

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru).

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for Human Microbiome Study (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology ([www.gastrohep.ru](http://www.gastrohep.ru)).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

### *Editor-in-chief*

**Vladimir T. Ivashkin** — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### *Deputy Editor-in-chief*

**Arkady A. Sheptulin** — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### *Deputy Editor-in-chief*

**Chavdar S. Pavlov** — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### *Executive Editor*

**Tatiana L. Lapina** — MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## *Editorial board*

**Hubert E. Blum** – Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

**Sergey A. Bulgakov** – MD, PhD, professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Eduard H. Grigoryan** – MD, PhD, professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

**Natalya B. Huberhrits** – MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

**Giovanni Casazza** – PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

**Alexey V. Kononov** – MD, PhD, professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**Michail P. Korolev** – MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Igor V. Mayev** – MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

**Marina V. Maevskaia** – MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Peter Malfertheiner** – MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

**Suleiman N. Mammayev** – MD, PhD, rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

**Yuri Kh. Marakhovsky** – MD, PhD, professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

**Alexander V. Nersesov** – MD, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

**Alexey V. Okhlobystin** – MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Gabriel Perlemuter** – MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

**Valery P. Puzyrev** – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Alexander P. Seryakov** – MD, PhD, professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

**Vladimir I. Simanenkov** – MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Alexander S. Tertychny** – MD, PhD, professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Alexander S. Trukhmanov** – MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Victor A. Tutelyan** – MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

**Olga V. Khlynova** – MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Petr V. Tzar'kov** – MD, PhD, Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Dmitriy V. Cherdantsev** – MD, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

## Содержание

### Обзоры

- А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров, А.П. Петросян, К.В. Майоров, Н.В. Марков, Л.О. Петров, Г.А. Давыдов, М.А. Сизов, Н.К. Силантьева, Т.П. Березовская, А.Ю. Усачева, Д.Б. Санин*  
Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии ..... 7
- З.А. Мамиева, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин*  
Новые возможности терапии болезни Крона ..... 13

### Оригинальные исследования

- Т.А. Самгина, Ю.Э. Азарова, Ю.В. Канищев, В.А. Лазаренко, П.М. Назаренко, А.В. Полоников*  
Роль полиморфизма гена РЕМТ фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений ..... 21
- А.В. Охлобыстин, М.А. Татаркина, О.З. Охлобыстина, С.А. Будзинский, П.В. Павлов, Л.А. Лабуть*  
Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите ..... 26
- О.Ю. Стукалова, Г.П. Генс, З.Х. Шугушев, В.В. Маслов, А.Г. Чепурной*  
Внутриартериальная химиоэмболизация при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком ..... 36

### Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- А.А. Шептулин, К.Э. Виноградская*  
Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания? ..... 43

### Клинические наблюдения

- Г.В. Балицкий, В.М. Легостаев, Т.В. Зема*  
Инвагинация приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка после панкреатодуоденальной резекции ..... 49

### Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, И.В. Мавв, А.Д. Каприн, М.Ю. Агапов, Д. Н. Андреев, А.С. Водолеев, М.Ю. Жаркова, М.П. Королев, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, М.В. Маввская, А.В. Охлобыстин, Ч.С. Павлов, А.В. Параскевова, С.С. Пирогов, Е.А. Полуэктова, Д.Е. Румянцева, А.С. Трухманов, П.В. Царьков, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин*  
Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения) ..... 53

## Contents

### Reviews

- Andrey D. Kaprin, Sergey A. Ivanov, Valery V. Kuchеров, Artur P. Petrosyan, Kirill V. Mayorov, Nikolay V. Markov, Leonid O. Petrov, German A. Davydov, Mikhail A. Sigov, Natalia K. Silantieva, Tatyana P. Berezovskaya, Anna Yu. Usacheva, Dmitry B. Sanin*  
Liver Radioembolization: a New Chapter in Russian Oncology.....7
- Zarina A. Mamieva, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin*  
New Possibilities for the Treatment of Crohn's Disease.....13

### Original articles

- Tatiana A. Samgina, Yulia E. Azarova, Yury V. Kanishchev, Victor A. Lazarenko, Peter M. Nazarenko, Aleksey V. Polonikov*  
The Role of Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) Gene rs12449964 Polymorphism in the Development of Acute Pancreatitis and its Complications.....21
- Alexey V. Okhlobystin, Mariia A. Tatarkina, Olga Z. Okhlobystina, Stanislav A. Budzinsky, Pavel V. Pavlov, Lilit A. Labut'*  
Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis ..... 26
- Oksana Yu. Stukalova, Gelena P. Gens, Zaurbek Kh. Shugushev, Vyacheslav V. Maslov, Aleksander G. Chepurnoy*  
Transarterial Chemoembolization of Metastatic Liver Lesions in Patients with Colorectal Cancer.....36

### National college of gastroenterology, hepatology

- Arkady A. Sheptulin, Kristina E. Vinogradskaya*  
Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: Overlap of Two Nosological Forms or Two Variants of the Same Disease?..... 43

### Clinical cases

- Gennady V. Balitsky, Vladislav M. Legostaev, Tatiana V. Zema*  
Invagination of the Adductor Loop of the Small Intestine into the Lumen of the Gastric Stump after Pancreatoduodenal Resection.....49

### Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Mayev, Andrey D. Kaprin, Mikhail Yu. Agapov, Dmitry N. Andreyev, Alexander S. Vodoleev, Maria S. Zharkova, Mikhail P. Korolev, Yury A. Kucheryavyi, Tatiana L. Lapina, Marina V. Mayevskaya, Aleksey V. Okhlobystin, Chavdar S. Pavlov, Anna V. Paraskevova, Sergey S. Pirogov, Elena A. Poluektova, Diana V. Rumyantseva, Alexander S. Trukhmanov, Petr V. Tsarkov, Arkady A. Sheptulin, Oleg S. Shifrin*  
Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians)..... 53



# Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров, А.П. Петросян\*, К.В. Майоров,  
Н.В. Марков, Л.О. Петров, Г.А. Давыдов, М.А. Сигов, Н.К. Силантьева,  
Т.П. Березовская, А.Ю. Усачева, Д.Б. Санин

*Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба —  
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация*

В последние годы наблюдается увеличение количества больных со злокачественными опухолями печени. На этом фоне происходит активное внедрение в практику новых методов лечения, одним из которых является радиоэмболизация печени микросферами, содержащими иттрий-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

**Цель** настоящего обзора — осветить данные литературы об истории развития радиоэмболизации и применении метода при опухолях печени.

**Основные положения.** В мире ежегодно регистрируется более 200 тыс. пациентов с неоперабельным первичным раком печени и свыше 270 тыс. пациентов с неоперабельным метастатическим раком печени, для которых радиоэмболизация является наиболее подходящей методикой лечения.

$^{90}\text{Y}$  является чистым бета-излучателем, без собственной гамма-линии, имеет небольшой средний пробег частиц в ткани (2,5 мм при максимальном в 11 мм), максимальную энергию бета-частиц 2,27 МэВ (средняя энергия 0,937 МэВ) и период полураспада 64,1 часа. Начиная с 1977 года в мире активно шли клинические испытания микросфер, содержащих  $^{90}\text{Y}$ . И лишь в 2004 году FDA США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер, содержащих  $^{90}\text{Y}$ , для лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень.

В России до недавнего времени радиоэмболизация не применялась. В 2018 году совместными усилиями МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ООО «БЕБИГ» было начато производство отечественных микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 и начата работа по внедрению их в рутинную клиническую практику. Первую в России радиоэмболизацию печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 отечественного производства (ООО «БЕБИГ»), больному с гепатоцеллюлярным раком 25.04.2019 в отделении РХМДЛ МРНЦ им. А.Ф. Цыба выполнили Кучеров В.В. и Петросян А.П..

**Заключение.** Производство микросфер, содержащих  $^{90}\text{Y}$  в России, а также техническое совершенствование процедуры позволит внедрить радиоэмболизацию печени в рутинную практику ведения пациентов.

**Ключевые слова:** рак печени, радиоэмболизация, иттрий-90

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., Петросян А.П., Майоров К.В., Марков Н.В., Петров Л.О., Давыдов Г.А., Сигов М.А., Силантьева Н.К., Березовская Т.П., Усачева А.Ю., Санин Д.Б. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):7–12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-7-12>

## Liver Radioembolization: a New Chapter in Russian Oncology

Andrey D. Kaprin, Sergey A. Ivanov, Valery V. Kucherov, Artur P. Petrosyan\*, Kirill V. Mayorov, Nikolay V. Markov, Leonid O. Petrov, German A. Davydov, Mikhail A. Sigov, Natalia K. Silantieva, Tatyana P. Berezovskaya, Anna Yu. Usacheva, Dmitry B. Sanin

*A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation*

Recent years have seen an increase in the number of patients with malignant tumours of the liver. In this context, new treatment methods are being actively introduced into practice, one of which is liver radioembolization utilizing microspheres embedded with yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

**Aim.** To review literature data on the history of radioembolization and its application for liver tumours.

**Key findings.** Annually, over 200 thousand patients with inoperable primary liver cancer and over 270 thousand patients with inoperable metastatic liver cancer are registered globally, for whom radioembolization is considered as the most suitable treatment method.

$^{90}\text{Y}$  is a pure beta emitter without its own gamma line, which is characterized by a small average particle path in the tissue of 2.5 mm (the maximum level is 11 mm), a maximum beta particle energy of 2.27 MeV (average energy of 0.937 MeV) and a half-life of 64.1 hours. Clinical research into microspheres containing  $^{90}\text{Y}$  has been actively conducted since 1977 all over the world. However, it was only in 2004 that the US FDA authorized the clinical use of glass microspheres containing  $^{90}\text{Y}$  for the treatment of hepatocellular cancer and liver colorectal cancer metastases. Until recently, radioembolization has not been applied in Russia. In 2018, the joint efforts of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (MRRC) — branch of the National Medical Research Radiological Centre and BEBIG LLC resulted in the production of Russian microspheres containing yttrium-90, which were subsequently introduced into routine clinical practice. The first liver embolization in Russia using microspheres containing domestic yttrium-90 (BEBIG LLC) to a patient with hepatocellular cancer was carried out by V.V. Kucherov and A.P. Petrosyan at the A. Tsyb RMMC on April, 25 in 2019.

**Conclusion.** The production of microspheres containing  $^{90}\text{Y}$  in Russia, as well as a technical improvement of the procedure, will facilitate the introduction of liver radioembolization into the routine management of patients with malignant liver tumours.

**Keywords:** liver cancer, radioembolization, yttrium-90

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kaprin A.D., Ivanov S.A., Kucherov V.V., Petrosyan A.P., Mayorov K.V., Markov N.V., Petrov L.O., Davydov G.A., Sigov M.A., Silantjeva N.K., Berezovskaya T.P., Usacheva A.Yu., Sanin D.B. Liver Radioembolization: a New Chapter in Russian Oncology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):7–12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-7-12>

Злокачественные опухоли печени — это актуальная проблема современной онкологии. Основным методом лечения, позволяющим добиться наиболее длительной выживаемости, является хирургическое. Однако резекция печени у больных с опухолевым поражением печени возможно лишь в 20 % случаев [1]. Тем больным, которым операция не показана, могут быть рекомендованы различные методы локального воздействия (радиочастотная абляция, химиоэмболизация, брахитерапия и т.д.) и/или химиотерапевтическое лечение [2].

В последние годы в практику активно внедряется новый метод лечения злокачественных опухолей печени — радиоэмболизация печени. В основе метода лежит селективное внутриартериальное введение стеклянных или резиновых микросфер, содержащих радионуклид, в результате чего происходит местное лучевое воздействие на опухольную ткань [3, 4].

**Цель** настоящего обзора — осветить данные литературы об истории развития радиоэмболизации и применении метода при опухолях печени.

Лучевая терапия при злокачественных опухолях печени применяется с 1960-х годов. Однако использование внешнего облучения приводит к высокому риску поражения здоровой ткани печени. Тем не менее лучевая терапия показала высокую эффективность при различных опухолевых процессах в печени, что послужило стимулом к попыткам разработать способ локального лучевого воздействия [5].

Первая публикация по радиоэмболизации печени была сделана в 1964 году Н. Asakura. Японские авторы использовали Липиодол, меченный йодом-131 ( $^{131}\text{I}$ ) [6]. На основе их разработок было проведено два рандомизированных исследования. В первом исследовании сравнивали Липиодол, меченный  $^{131}\text{I}$ , с поддерживающей лекарственной те-

рапией у 27 пациентов с многоузловыми или диффузными опухолями и тромбозом воротной вены. Медиана выживаемости была значительно выше у больных, которым выполнялась радиоэмболизация (24 недели против 8,  $p < 0,01$ ) [7]. Во втором исследовании сравнивали радиоэмболизацию Липиодолом, меченным  $^{131}\text{I}$ , с химиоэмболизацией печени Цисплатином. Всего было обследовано 142 пациента и были получены следующие данные: объективный ответ 57 % против 64 % и двухлетняя выживаемость 42 % против 38 % [8]. Однако клиническое применение радиоэмболизации с использованием Липиодола и  $^{131}\text{I}$  затрудняется рядом обстоятельств, главное из которых — необходимость радиопротекции, требующей, чтобы пациент оставался изолированным в течение первых 7–10 дней после терапии.

Первую работу о внутриартериальной радиоэмболизации печени стеклянными микросферами, содержащими иттрий-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), I. Ariel и G. Pack опубликовали в 1967 году. По результатам данного исследования, применение радиоэмболизации продлевало выживаемость пациентов на 4,6 месяца по сравнению с 3,9 месяца при использовании химиотерапии [9]. Спустя 10 лет после первой публикации о радиоэмболизации, в 1977 году, была опубликована работа, посвященная применению полимерных микросфер, содержащих  $^{90}\text{Y}$  [10].

Начиная с 1977 года в мире активным темпом шли клинические испытания стеклянных и резиновых микросфер, содержащих  $^{90}\text{Y}$ . И лишь в 2004 году FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер  $^{90}\text{Y}$  (Theraspheres, MDS Nordica, Канада) для лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень [11].

Выбор  $^{90}\text{Y}$  как терапевтического изотопа неслучаен. При относительно небольшом среднем

пробега частиц в ткани (2,5 мм при максимальном в 11 мм) максимальная энергия бета-частиц равна 2.27 МэВ (средняя энергия 0,937 МэВ),  $^{90}\text{Y}$  обладает удобным для логистики и работы периодом полураспада в 64,1 часа. Учитывая особенность взаимодействия электронов с веществом, подобная длина пробега позволяет минимизировать радиационную нагрузку на здоровые ткани. При этом  $^{90}\text{Y}$  является чистым бета-излучателем, без собственной гамма-линии. Основная нагрузка на персонал и окружающих пациента людей, таким образом, определяется тормозным излучением испускаемых электронов [12–14]. Научное обоснование метода лечения представлено во многих отечественных и зарубежных источниках. Ряд крупных международных организаций, таких как ESMO (European Society for Medical Oncology), ESDO (European Society of Digestive Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), рекомендуют использовать радиоэмболизацию с микросферами, содержащими радионуклид  $^{90}\text{Y}$ , в качестве основного метода лечения пациентов с распространенными опухолями печени или как альтернативу химиоэмболизации, а также в качестве первого этапа лечения перед резекцией или трансплантацией печени [15–18].

В настоящее время на мировом рынке представлены два вида иттрий-содержащих микросфер — TheraSphere и SIR-Sphere, производства BTG и Sirtex соответственно. Микросферы различаются типом используемых материалов и методикой обработки радиоактивного иттрия. Технология производства SIR-Sphere предполагает использование полимерных микросфер, пропускаемых через генератор  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ , в то время как в основе производственного процесса TheraSphere лежит облучение стеклянных микрошариков, содержащих нерадиоактивный иттрий, потоком тепловых нейтронов в ядерном реакторе. Данным обстоятельством можно объяснить небольшое отставание в распространенности продукции компании BTG во всем мире по сравнению с продукцией Sirtex [19].

На сегодня Sirtex имеет три производственные площадки, расположенные в Бостоне (США), Франкфурте (Германия) и Сингапуре. Согласно данным компании, в 2017 году во всем мире было продано более 12 тыс. индивидуальных доз микросфер SIR-Sphere, при этом продажи осуществлялись более чем в 40 странах, где в общей сложности находится более тысячи сертифицированных клиник. Если говорить о продажах компании BTG, то точных данных об объемах поставок микросфер TheraSphere в открытом доступе нет. Можно лишь опираться на оценки, приведенные в различных финансовых отчетах, согласно которым продажи компании в области радиоэмболизации на 20–40 % ниже, чем у Sirtex. При этом продукция BTG представлена более чем в 15 странах, где располагается свыше 200 сертифицированных клиник [11].

В целом, согласно исследованиям, в настоящее время во всем мире TheraSphere и SIR-Sphere обеспечивают лечение менее 5 % пациентов с онкологическими заболеваниями печени, которым показана радиоэмболизация. По оценкам ученых, ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. пациентов с неоперабельным первичным раком печени и свыше 270 тыс. пациентов с неоперабельным метастатическим раком печени, для которых радиоэмболизация является наиболее подходящей методикой лечения [11, 19].

В европейских странах наблюдается тенденция увеличения интереса к технологии радиоэмболизации опухолей печени. Согласно результатам исследований голландских ученых, опубликованным в 2018 году, по сравнению с началом 2000-х количество европейских центров, где проводится радиоэмболизация, увеличилось более чем в 50 раз. В рамках своих исследований в 2017 году ученые разослали опросный лист, содержащий 25 вопросов, всем членам Сердечно-сосудистого и интервенционного радиологического общества Европы (CIRSE) для изучения текущего состояния практики клинического применения радиоэмболизации. В опросе приняла участие 71 клиника из различных европейских стран. Согласно полученным данным, ежегодно технологию радиоэмболизации в среднем начинают применять в пяти новых клиниках. Что касается количества процедур, то большинство центров (80 %) проводили от 1 до 50 процедур радиоэмболизации в 2016 году. Количество центров, выполняющих более 25 процедур в год, увеличилось с 20 в 2014 году до 25 в 2016-м. При этом ученые отмечают, что реальное количество центров в Европе, где проводится радиоэмболизация, может быть значительно больше, поскольку не существует никаких единых баз данных [11].

В России до недавнего времени радиоэмболизация не применялась. В свое время было проведено шесть операций с использованием микросфер TheraSphere (четыре операции в РНЦПХТ и две — в РОНЦ) [20], однако дальнейшего распространения технологии не последовало, в первую очередь в связи с высокой стоимостью импортных микросфер и сложной логистикой их доставки и применения.

В 2018 году совместными усилиями МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ООО «БЕБИГ» было начато производство отечественных микросфер, содержащих радионуклид  $^{90}\text{Y}$ , и начата работа по внедрению их в рутинную клиническую практику.

Первую в России радиоэмболизацию печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 отечественного производства (ООО «БЕБИГ»), больному с гепатоцеллюлярным раком 25.04.2019 в отделении РХМДЛ МРНЦ им. А.Ф. Цыба выполнили Кучеров В.В. и Петросян А.П. В роли консультантов выступили

академик РАН Каприн А.Д., проф. Иванов С.А., проф. Докдок А.М. и к.ф.-м.н. Марков Н.В.

## Заклучение

Радиоэмболизация печени — современный и мощный инструмент в лечении больных с опухолевыми поражениями печени. Рост количества операций в европейских странах показывает заинтересованность онкологического сообщества в применении данного метода лечения. Тем не ме-

нее нужно учитывать, что процедура осуществления радиоэмболизации представляется технически сложной и требует тщательного соблюдения мер радиационной безопасности. Кроме того, существенным ограничением является высокая цена радионуклида. Производство микросфер в России позволяет снизить стоимость продукции в несколько раз, а также значительно упростить процесс логистики, что позволит за небольшой промежуток времени внедрить радиоэмболизацию печени в рутинную практику.

## Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [The status of cancer treatment for the population of Russia in 2017. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI named after P.A. Gertzen — a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018 (In Rus.).]
2. Базин И.С., Бредер В.В., Виришке Э.Р., Горбунова В.А., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Кукушкин А.В., Макаров Е.С., Мороз Е.А., Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н., Файнштейн И.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. М.: Общероссийский союз общественных объединений, Ассоциация онкологов России, 2014. [Bazin I.S., Breder V.V., Virshke E.R., Gorbunova V.A., Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Kukushkin A.V., Makarov E.S., Moroz E.A., Nechushkin M.I., Patyutko Yu.I., Polyakov A.N., Sagaidak I.V., Sergeeva O.N., Fainstein I.A. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with the cancer of the liver and extrahepatic bile ducts. Moscow: All-Russian Union of Public Associations, Association of Oncologists of Russia, 2014 (In Rus.).]
3. Salem R., Thurston K.G. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006;17:1571–93.
4. Гранов А.М., Давыдов М.И. (ред.). Интервенционная радиология в онкологии. СПб.: Фолиант, 2013. 560 с. [Granov A.M., Davydov M.I. (ed.). Interventional radiology in oncology. St. Petersburg: Foliant, 2013. 560 p. (In Rus.).]
5. Phillips R., Murikami K. Primary neoplasms of the liver: Results of radiation therapy. *Cancer (Philad.)* 1960;13:714–20.
6. Asakura H. Intratumoral injection therapy with Yttrium-90 chloride colloid. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1964;23:1493–509.
7. Raoul J.L., Guyader D., Bretagne J.F., Duvauferrier R., Bourquet P. et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J. Nucl. Med.* 1994;35:1782–7.
8. Raoul J.L., Guyader D., Bretagne J.F., Heautot J.F., Duvauferrier R. et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of <sup>131</sup>I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;26:1156–61.
9. Ariel I.M., Pack G.T. Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy. *Cancer (Philad.)* 1967;20:793–804.
10. Grady E.D., Nolan T.R., Crumbley A.J., Rosen A.R. Internal radiation therapy of liver cancer (90-Yttrium resin spheres intraarterially) to supplement external radiation therapy, local and systemic chemotherapy. *J. Med. Assoc. Ga.* 1977;66(8):625–9.
11. Reinders M.T.M., Mees E., Powerski M.J. et al. Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2018;41:1579. DOI: 10.1007/S00270-018-1982-4
12. Меркулов В.Г., Хабас Т.А., Кулинич Е.А. Радиоактивные источники медицинского назначения на основе бионертных керамических материалов. Известия высших учебных заведений. Физика. 2010;53(10-2):329–33. [Merkulov V.G., Khabas T.A., Kulich E.A. Radioactive medical sources based on bioinert ceramic materials. News of higher educational institutions. Physics. 2010;53(10-2):329–33 (In Rus.).]
13. Шаповалов В.В., Мельниченко Н.А., Нерозин Н.А., Ткачев С.В., Тогаева Н.Р., Хамьянов С.В. Экстракционно-хроматографическое выделение <sup>90</sup>Y для медицинских целей. Радиохимия. 2012;54(4):357–59. [Shapovalov V.V., Melnichenko N.A., Nerozin N.A., Tkachev S.V., Togaeva N.R., Khamyanov S.V. <sup>90</sup>Y extraction-chromatographic isolation for medical purposes. Radiochemistry. 2012;54(4):357–59 (In Rus.).]
14. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology.* 2013;58(6):2188–97. DOI: 10.1002/hep.26382
15. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018; 69:182–236.
16. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., Nault J.-C., Neumann U., Rieke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C.J., Arnold D., Martinelli E. ESMO Guidelines Committee, Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29(Suppl 4):238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers. 2.2018. National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington, PA [Update: Jun 2018; Accessed: Sep 2018].
18. Thomas M.B., Jaffe D., Choti M.M., Belghiti J., Curley S., Fong Y., Gores G., Kerlan R., Merle P., O’Neil B., Poon R., Schwartz L., Tepper J., Yao F., Haller D., Mooney M., Venook A. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(25):3994–4005.
19. Powerski M.J., Scheurig-Munkler C., Banzer J., Schnapauff D., Hamm B., Gebauer B. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: a survey among interventional centres in Europe. *Eur. J. Radiol.* 2012;81(7):e804–11. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.004
20. Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Иванова А.А. Артериальная радиоэмболизация злокачественных опухолей печени стеклянными микросферами иттрия-90: первый опыт. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014;8:59–66. [Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Ivanova A.A. Arterial radioembolization of malignant liver tumours with yttrium-90 glass microspheres: first experience. Diagnostic and interventional radiology. 2014;8:59–66 (In Rus.).]

**Сведения об авторах**

**Каприн Андрей Дмитриевич** — доктор медицинских наук, академик РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kaprin@mail.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Иванов Сергей Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: onkourolog@gmail.com; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Кучеров Валерий Владимирович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: v.v.kuchеров@gmail.com; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Петросян Артур Павлович\*** — научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: 79533162464@yandex.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-0362>.

**Майоров Кирилл Владимирович** — генеральный директор, общество с ограниченной ответственностью «БЕБИГ». Контактная информация: k.mayorov@bebig.ru; 109044, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 20, подъезд 5.

**Марков Николай Владимирович** — кандидат физико-математических наук, руководитель отдела развития, общество с ограниченной ответственностью «БЕБИГ». Контактная информация: n.markov@bebig.ru; 109044, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 20, подъезд 5.

**Петров Леонид Олегович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: leonid\_petrov@mail.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Давыдов Герман Анатольевич** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: davydov@mrrc.obninsk.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Information about the authors**

**Andrey D. Kaprin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, General Director, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: kaprin@mail.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Sergey A. Ivanov** — Dr. Sci. (Med.), RAS Prof., Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre. Contact information: onkourolog@gmail.com; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Valery V. Kucherov** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Radiosurgical Diagnosis and Treatment Methods, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre. Contact information: v.v.kuchеров@gmail.com; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Artur P. Petrosyan\*** — Research Fellow, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre. Contact information: 79533162464@yandex.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Kirill V. Mayorov** — General director, BEBIG LLC. Contact information: k.mayorov@bebig.ru; 109044, Moscow, Vorontsovskaya str., 20, porch 5.

**Nikolay V. Markov** — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Departmental Head, R&D Department, BEBIG LLC. Contact information: n.markov@bebig.ru; 109044, Moscow, Vorontsovskaya str., 20, porch 5.

**Leonid O. Petrov** — Cand.Sci.(Med.), Departmental Head, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre. Contact information: leonid\_petrov@mail.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**German A. Davydov** — Cand. Sci.(Med.), Departmental Head, Department of Radionuclide Diagnosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre. Contact information: davydov@mrrc.obninsk.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Сигов Михаил Александрович** — научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: argonmk@yandex.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Силантьева Наталья Константиновна** — доктор медицинских наук, заведующая отделением компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nks07@mail.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Березовская Татьяна Павловна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: berez@mrrc.obninsk.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Усачева Анна Юрьевна** — научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anna.usacheva87@mail.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Санин Дмитрий Борисович** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения клинической дозиметрии и топометрии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dimitresko82@yandex.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Mikhail A. Sigov** — Research Fellow, Department of Radionuclide Diagnosis, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre.  
Contact information: argonmk@yandex.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Natalia K. Silantieva** — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre.  
Contact information: nks07@mail.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Tatyana P. Berezovskaya** — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Department of Magnetic Resonance Imaging, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre.  
Contact information: berez@mrrc.obninsk.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Anna Yu. Usacheva** — Research Fellow, Department of Computed Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre.  
Contact information: anna.usacheva87@mail.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Dmitry B. Sanin** — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Dosimetry and Topometry, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of National Medical Research Radiological Centre.  
Contact information: dimitresko82@yandex.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

Поступила: 15.08.2019 Принята после доработки: 02.09.2019 Опубликована: 30.10.2019  
Submitted: 15.08.2019 Revised: 02.09.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Новые возможности терапии болезни Крона

З.А. Мамиева, Е.А. Полуэктова\*, О.С. Шифрин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** представить данные об эффективности и безопасности применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона.

**Основные положения.** Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k к p40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокируя взаимодействие субъединицы p40 с цепью IL-12R $\beta$ 1 на поверхности Т-лимфоцитов и NK-клеток, препарат прерывает каскад гуморальных и клеточных реакций, приводящий к трансмуральному воспалению кишечной стенки. В ряде плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована эффективность устекинумаба в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с болезнью Крона, не ответивших на стандартную терапию (глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры) и терапию антагонистами ФНО- $\alpha$ . Кроме того, была показана эффективность устекинумаба в поддержании клинического ответа и клинической ремиссии в течение двух лет терапии. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

**Заключение:** в представленных исследованиях продемонстрировано, что устекинумаб является эффективным и безопасным препаратом для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, устекинумаб, интерлейкины

**Конфликт интересов:** статья опубликована при поддержке ООО «Джонсон & Джонсон», Россия.

**Для цитирования:** Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Новые возможности терапии болезни Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):13–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20>

## New Possibilities for the Treatment of Crohn's Disease

Zarina A. Mamieva, Elena A. Poluektova\*, Oleg S. Shifrin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim.** To review data on the efficiency and safety of using Ustekinumab in patients with Crohn's disease.

**Key findings.** Ustekinumab is a fully human monoclonal antibody of the IgG1k class to the p40 subunit of IL-12 and IL-23. The drug interrupts the cascade of humoral and cellular reactions leading to transmural inflammation of the intestinal wall by blocking the interaction of the p40 subunit with the IL-12R $\beta$ 1 chain on the surface of T-lymphocytes and NK cells. A number of placebo-controlled studies have demonstrated the effectiveness of Ustekinumab in the induction and the maintenance of remission in those patients with Crohn's disease who showed no response to conventional therapy (glucocorticosteroids and immunosuppressants) and therapy with TNF- $\alpha$  antagonists. In addition, the efficiency of Ustekinumab in maintaining a clinical response and clinical remission over two years of therapy has been shown. The drug has a favourable safety profile and a low immunogenicity.

**Conclusion.** The reviewed studies show Ustekinumab to be an effective and safe drug for the induction and the maintenance of clinical remission in patients with Crohn's disease.

**Keywords:** Crohn's disease, Ustekinumab, interleukins

**Conflict of interest:** this article was published with the support of Johnson & Johnson LLC, Russia.

**For citation:** Mamieva Z.A., Poluektova E.A., Shifrin O.S. New Possibilities for the Treatment of Crohn's Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):13–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-13-20>

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Целями терапии при данном заболевании являются индукция ремиссии, ее поддержание без постоянного приема глюкокортикостероидов и профилактика осложнений [1].

В лечении болезни Крона традиционно применяются глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты 5-аминосалициловой кислоты. Глюкокортикостероиды, несмотря на свою эффективность в индукции ремиссии, не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, так как их прием связан с высоким риском развития нежелательных явлений. Кроме того, примерно у 28 % пациентов развивается гормональная зависимость [2]. При приеме иммуносупрессоров возрастает риск развития лимфом, немеланомного рака кожи, опухолей мочеполовой системы и супрессии костного мозга [3–5]. Внедрение в клиническую практику антагонистов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) позволило достигнуть значительного прогресса в лечении воспалительных заболеваний кишечника, однако примерно у трети пациентов отмечается первичное отсутствие ответа на терапию и приблизительно у 20 % пациентов в год наблюдается потеря ответа [6]. Таким образом, важной задачей является поиск альтернативных средств для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с данным заболеванием.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k к р40 субъединице интерлейкина 12 (ИЛ-12) и интерлейкина 23 (ИЛ-23). В 2016 году препарат был одобрен Управлением по контролю качества пи-

щевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения пациентов с болезнью Крона средней/тяжелой степени, у которых стандартная терапия или терапия антагонистами ФНО- $\alpha$  оказалась неэффективной либо отмечалась ее непереносимость [7].

### Механизм действия устекинумаба

В качестве патогенетической основы болезни Крона рассматривается сочетание нескольких факторов: генетическая предрасположенность, воздействие кишечной микробиоты и факторов окружающей среды, что приводит к нарушению иннатного и адаптивного иммунитета [8].

Активированные бактериальными антигенами макрофаги и дендритные клетки продуцируют различные цитокины, в том числе ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-1 $\beta$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). ИЛ-12 играет решающую роль в дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы первого типа (Th1), продуцирующие провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$  [9, 10], и представляет собой гетеродимерную молекулу, состоящую из субъединиц р40 и р35 [11]. Рецептор ИЛ-12 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клетки) и также состоит из двух субъединиц IL-12R $\beta$ 1 и IL-12R $\beta$ 2 [12].

ИЛ-23 активирует экспрессию ИЛ-17, ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22 особой разновидностью Т-хелперов — Th17. Данные клетки участвуют в защите организма хозяина от внеклеточных патогенов, но в то же время за счет своей провоспалительной активности способствуют поддержанию хронического воспаления [13]. Кроме того, ИЛ-23 подавляет дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки, таким образом способствуя усилению воспалительной реакции [14].

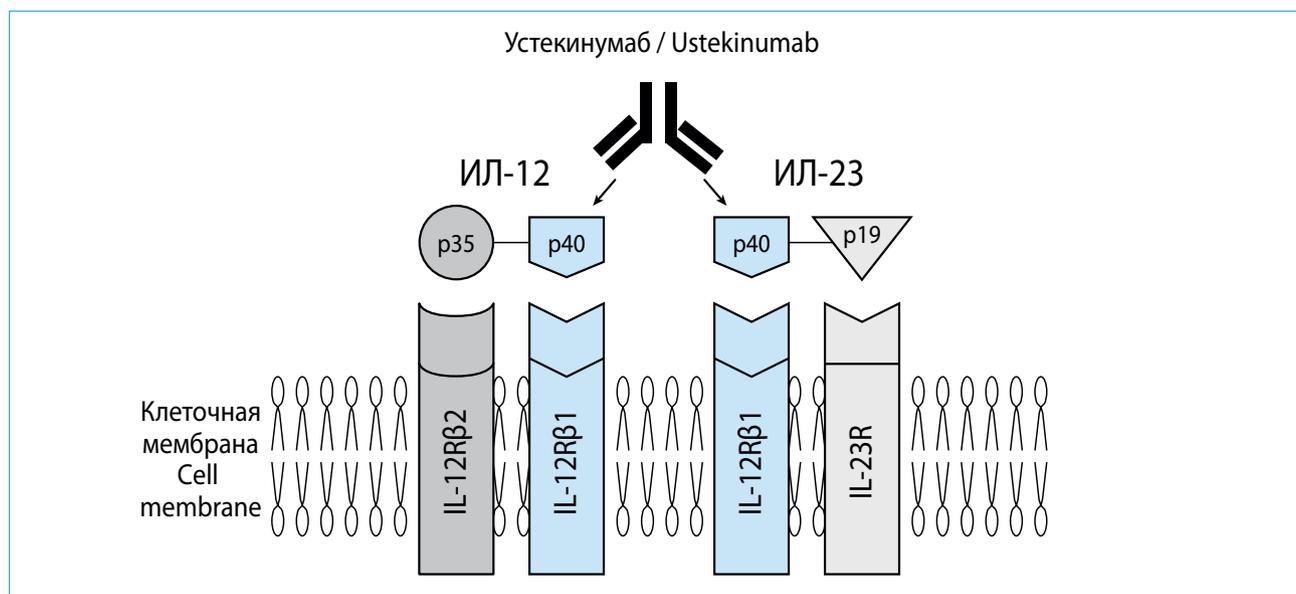


Рис. 1. Строение рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23

Fig. 1. IL-12 and IL-23 receptor structure

ИЛ-23 образован двумя ковалентно связанными белковыми субъединицами р40 и р19 [11]. Рецепторное взаимодействие данного цитокина осуществляется двумя структурами: субъединицу р40 распознает ИЛ-12R $\beta$ 1 цепь ИЛ-12, а субъединицу р19 — особый рецептор ИЛ-23R [15]. Таким образом, субъединица р40 является для данных цитокинов общей, и именно она является мишенью для действия устекинумаба (рис. 1).

Устекинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1k к р40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокируя взаимодействие субъединицы р40 с цепью ИЛ-12R $\beta$ 1 на поверхности Т-лимфоцитов и НК-клеток, устекинумаб прерывает каскад гуморальных и клеточных реакций, приводящий к трансмуральному воспалению кишечной стенки.

### Клиническая эффективность устекинумаба

Эффективность данного препарата при болезни Крона была подтверждена в многоцентровых, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

### UNITI-1

UNITI-1 — многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в ходе которого изучалась эффективность и безопасность применения устекинумаба в качестве индукционной терапии у пациентов с болезнью Крона, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- $\alpha$  (первичное и вторичное отсутствие ответа) либо продемонстрировавших серьезные нежелательные явления во время лечения [16].

В исследование были включены пациенты с индексом активности болезни Крона (ИАБК) от 220 до 450, уровнем С-реактивного белка (СРБ)  $>3$  мг/л, уровнем фекального кальпротектина  $>250$  мг/кг и наличием язвенных дефектов в подвздошной и/или ободочной кишке. Все пациенты ( $N = 741$ ) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы: пациенты первой группы получали 130 мг устекинумаба внутривенно; второй группы —  $\sim 6$  мг/кг устекинумаба внутривенно в зависимости от массы тела (260 мг при массе тела  $< 55$  кг, 390 мг при массе тела от 55 до 85 кг, 520 мг при массе тела  $> 85$  кг); третьей группы — плацебо. Период наблюдения составил 8 недель.

Первичной конечной точкой в данном исследовании было достижение клинического ответа (снижение ИАБК на 100 баллов и более от исходного или ИАБК  $< 150$ ) к 6-й неделе терапии. Ключевыми вторичными конечными точками являлись достижение клинического ответа и клинической ремиссии (ИАБК  $< 150$ ) на 8-й неделе, а также снижение ИАБК на 70 баллов и более по сравнению с исходным значением на 6-й неделе лечения. Первичная конечная точка была достигнута у 34,3 % ( $p = 0,002$ ) пациентов в первой группе,

получавших устекинумаб в дозе 130 мг, и у 33,7 % больных ( $p = 0,003$ ) во второй группе, получавших препарат в дозе 6 мг/кг, по сравнению с 21,5 % пациентов в группе плацебо (рис. 2). Кроме того, в группах больных, получавших устекинумаб, частота достижения ключевых вторичных конечных точек также была достоверно выше ( $p < 0,005$ ) (рис. 2, 3).

### UNITI-2

UNITI-2 — многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, целью которого было изучение эффективности и безопасности применения устекинумаба в качестве индукционной терапии у пациентов с болезнью Крона, не ответивших на терапию глюкокортикостероидами и/или иммуносупрессорами либо имевших серьезные нежелательные явления при их применении [16].

Дизайн исследований UNITI-2 и UNITI-1 был идентичным, единственное отличие заключалось в исследуемой популяции. На 6-й неделе лечения клинический ответ был достигнут у 51,7 % ( $p < 0,001$ ) пациентов в первой группе, получавших 130 мг устекинумаба, и у 55,5 % ( $p < 0,001$ ) во второй группе, получавшей устекинумаб в дозе 6 мг/кг, по сравнению с 28,7 % в группе плацебо (рис. 2). Частота достижения ключевых вторичных конечных точек (клиническая ремиссия и клинический ответ на 8-й неделе) в группах, получавших устекинумаб, была также достоверно выше, чем в группе плацебо (рис. 2, 3).

### IM-UNITI

В исследовании IM-UNITI изучалась эффективность и безопасность применения устекинумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов, ответивших на индукционный курс устекинумабом в ходе исследований UNITI-1 и UNITI-2 [16]. Пациенты ( $N = 397$ ) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы: больные первой группы получали 90 мг устекинумаба подкожно каждые 8 недель; второй группы — 90 мг устекинумаба подкожно каждые 12 недель; третьей группы — плацебо. Период наблюдения составил 44 недели.

В качестве первичной конечной точки рассматривалось достижение клинической ремиссии (ИАБК  $< 150$ ) к 44-й неделе терапии теми пациентами, у которых по итогам исследований UNITI-1 и UNITI-2 был достигнут клинический ответ.

Вторичными ключевыми конечными точками на 44-й неделе являлись сохранение клинического ответа (снижение ИАБК на 100 баллов от данного показателя в начале индукционного курса), поддержание ремиссии у пациентов, уже достигших клинической ремиссии на момент включения в исследование IM-UNITI, поддержание ремиссии без применения глюкокортикостероидов, а также ремиссия в подгруппе пациентов, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- $\alpha$  либо имевших

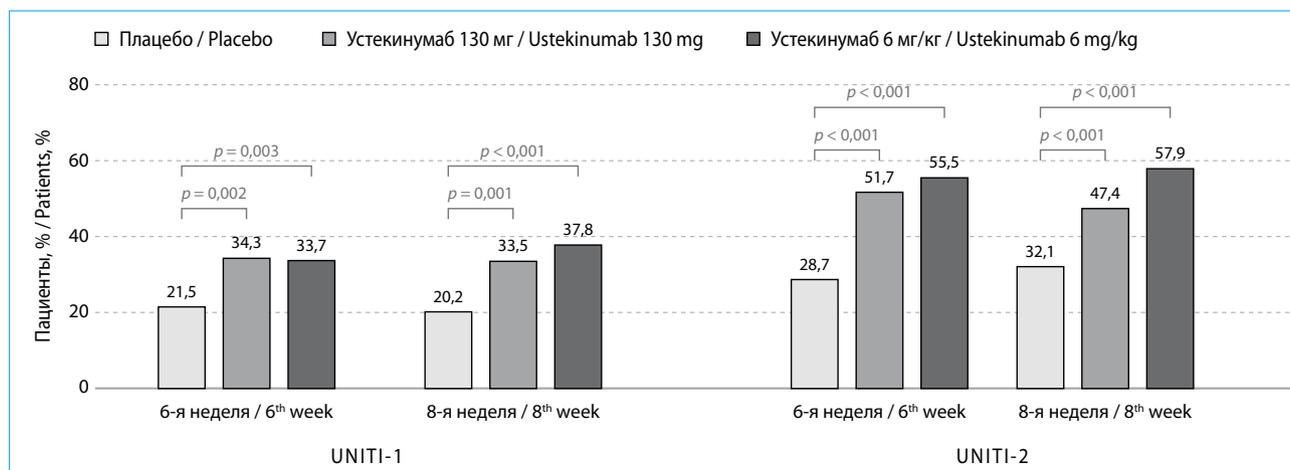


Рис. 2. Частота достижения клинического ответа на 6-й и 8-й неделях у пациентов, включенных в исследования UNITI-1 и UNITI-2. По Feagan и соавт. [16]

Fig. 2. Clinical response frequency at the 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> weeks in patients included in UNITI-1 and UNITI-2 studies. According to Feagan et al. [16]

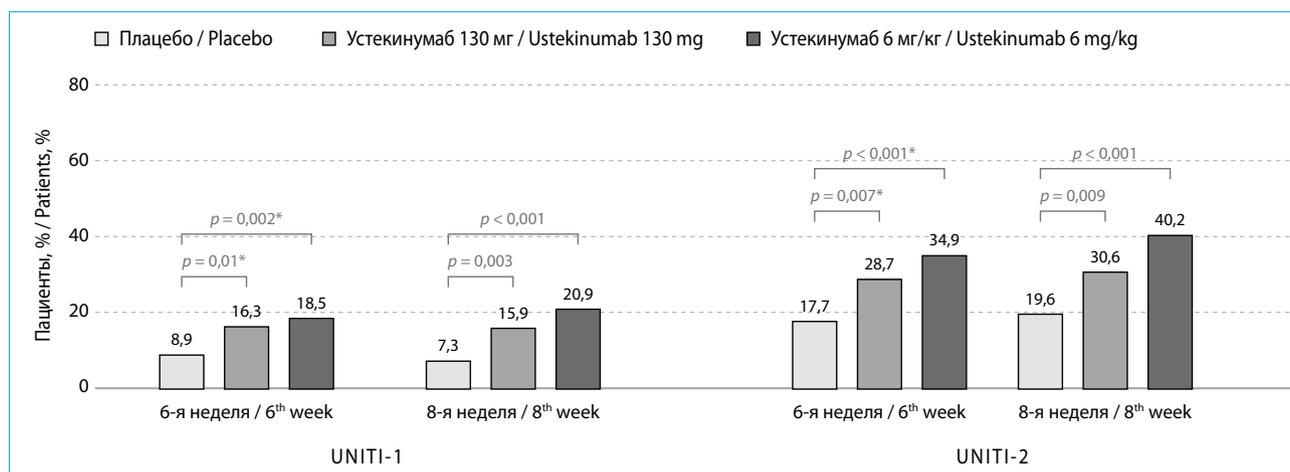


Рис. 3. Частота достижения клинической ремиссии на 6-й и 8-й неделях у пациентов, включенных в исследования UNITI-1 и UNITI-2. По Feagan и соавт. [16]

Примечание: \* значения  $p < 0,05$  в данном случае номинально значимы, так как для представленных конечных точек не проводится контроль ошибки первого рода.

Fig. 3. Clinical remission frequency at the 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> weeks in patients included in UNITI-1 and UNITI-2 studies. According to Feagan et al. [16]

Note: \* in this case,  $p < 0.05$  are nominally significant since the control of type II error is not being undertaken for the represented end points.

серьезные нежелательные явления при их применении (популяция исследования UNITI-1).

В группах пациентов, получавших устекинумаб в дозе 90 мг каждые 8 и 12 недель, частота достижения первичной конечной точки была значительно выше, чем в группе плацебо (рис. 4). При анализе подгрупп (популяции исследований UNITI-1 и UNITI-2) статистически значимых различий в отношении достижения ремиссии на 44-й неделе исследования между подгруппой пациентов исследования UNITI-1 и группой плацебо выявлено не было (рис. 5). В группах, получавших устекинумаб каж-

дые 8 и 12 недель, доля пациентов, у которых сохранялся клинический ответ на 44-й неделе, была выше, чем в группе плацебо ( $p = 0,02$  и  $p = 0,03$  соответственно). Частота ремиссии без применения глюкокортикостероидов в группе, получавшей устекинумаб каждые 8 недель, была также достоверно выше, чем в группе плацебо ( $p = 0,004$ ).

Кроме того, средний уровень С-реактивного белка у пациентов, получавших устекинумаб, практически не менялся в течение 44 недель, в то время как в группе плацебо данный показатель возрастал. В группах, получавших устекинумаб, доля

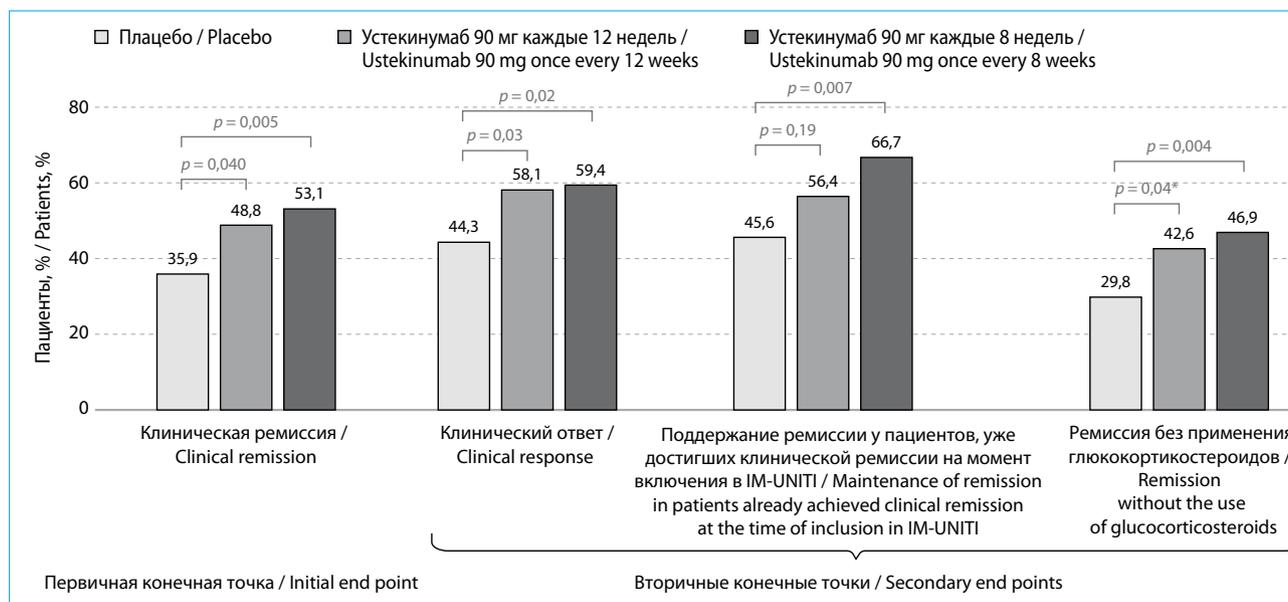


Рис. 4. Первичная и вторичные конечные точки исследования IM-UNITI на 44-й неделе. По Feagan и соавт. [16]

Примечание: \* значения  $p < 0,05$  в данном случае номинально значимы в связи с иерархической процедурой проверки.

Fig. 4. Primary and secondary end points of IM-UNITI study at the 44<sup>th</sup> week. According to Feagan et al. [16]

Note: \* in this case,  $p < 0.05$  are nominally significant with regard to hierarchical testing procedure.

пациентов, у которых уровень фекального кальпротектина оставался в пределах 250 мг/кг и ниже, также была выше, чем в группе плацебо ( $p < 0,05$ ).

W. Sandborn и соавт. проанализировали данные колоноскопии у пациентов, включенных в исследования UNITI-1, UNITI-2 и IM-UNITI [17]. В группах больных, получавших устекинумаб, на 8-й неделе исследования наблюдалось более значимое снижение показателей простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) по сравнению с группой плацебо (средние значения  $-2,8$  и  $-0,7$  соответственно;  $p = 0,01$ ). Кроме того, в группах, получавших устекинумаб, снижение показателя SES-CD на 3 балла и более от исходного наблюдалось у 47,7 % пациентов по сравнению с 29,9 % в группе плацебо ( $p < 0,01$ ).

Пациенты, завершившие исследование IM-UNITI и сохранившие ответ на терапию устекинумабом, были включены в открытое долгосрочное расширенное исследование (IM-UNITI long-term extension) [18]. В исследовании показана эффективность устекинумаба в поддержании клинического ответа и клинической ремиссии в течение двух лет терапии: клинический ответ на 92-й неделе наблюдался у 83,3 % пациентов, получавших препарат каждые 12 недель, и у 80,5 % больных, которым препарат назначался каждые 8 недель. Частота клинической ремиссии в группах пациентов, получавших препарат каждые 12 и каждые 8 недель, составила 72,6 и 74,4 %, соответственно.

### Устекинумаб в клинической практике

Эффективность устекинумаба для достижения как клинической, так и эндоскопической ремиссии

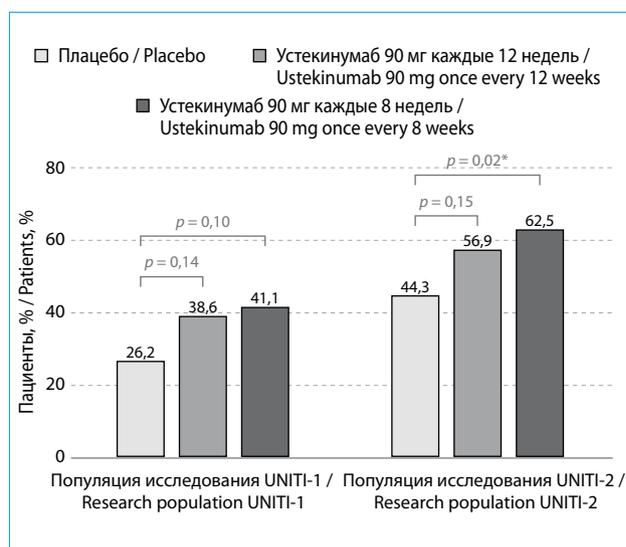


Рис. 5. Частота клинической ремиссии на 44-й неделе среди пациентов, не ответивших на терапию антагонистами ФНО- $\alpha$  (популяция исследования UNITI-1) и пациентов, не ответивших на стандартную терапию (популяция исследования UNITI-2)

Примечание: \* значения  $p < 0,05$  в данном случае номинально значимы в связи с иерархической процедурой проверки.

Fig. 5. Clinical remission frequency at the 44<sup>th</sup> week in patients not responding to the therapy with TNF- $\alpha$  antagonists (UNITI population) and patients not responding to the conventional therapy (UNITI-2 population)

Note: \* in this case,  $p < 0.05$  are nominally significant with regard to hierarchical testing procedure.

болезни Крона была продемонстрирована также в ходе ряда наблюдательных исследований, интерпретацию которых, однако, затрудняет ряд методологических недостатков: разные режимы дозирования, отсутствие четких критериев для определения эндоскопической и радиологической ремиссии/ответа, небольшое количество пациентов. Тем не менее в каждом из выполненных исследований также продемонстрирована достаточно высокая эффективность данного препарата.

Так, была подтверждена эффективность препарата (медиана вводимой дозы 3,5 мг/кг) у 167 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Крона, 95,2 % из которых были резистентны к терапии антагонистами ФНО- $\alpha$ . Через 12 месяцев клинический ответ (снижение индекса Харви–Брэдшоу на 3 балла и более) был достигнут у 59,5 %, а клиническая ремиссия (индекс Харви–Брэдшоу  $\leq 4$ ) – у 27,9 % пациентов. Эндоскопический или радиологический ответ наблюдался у 54,5 % пациентов через 6 месяцев и у 55,8 % через 12 месяцев терапии устекинумабом [19].

В ретроспективном исследовании К.А. Нэггис и соавт. были проанализированы данные 45 пациентов с рефрактерным течением болезни Крона [20]. Результаты терапии устекинумабом в дозе 90 мг подкожно на 0, 4 и 12-й неделях исследования были следующими: клинический ответ (снижение индекса Харви–Брэдшоу на 3 балла и более) отмечался у 46 %, клиническая ремиссия (индекс Харви–Брэдшоу  $\leq 3$ ) у 35 % пациентов. Эндоскопический ответ наблюдался у 76 %, эндоскопическая ремиссия – у 24 % пациентов.

Таким образом, на основании представленных данных эффективность устекинумаба для достижения и поддержания клинической и эндоскопической ремиссии болезни Крона можно считать доказанной.

### Безопасность и иммуногенность

При анализе профиля безопасности в исследованиях III фазы выявлено, что частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, в группах, получавших устекинумаб, и в группе плацебо была сопоставима (табл. 1) [16].

К наиболее часто встречающимся нежелательным явлениям можно отнести артралгии, головную боль, тошноту и развитие назофарингита. У одного пациента исследования UNITI-1, получавшего устекинумаб в дозе 6 мг/кг, была диагностирована множественная миелома. Базальноклеточный рак развился у пациента исследования UNITI-2, получавшего плацебо. У двух пациентов из основной (рандомизированной) популяции исследования IM-UNITI развился базальноклеточный рак: один из пациентов получал плацебо, другой – устекинумаб в дозе 90 мг каждые 8 недель. Среди пациентов, не вошедших в основную популяцию, было зарегистрировано шесть случаев немеланомного рака кожи: базальноклеточный рак у пациента, получавшего устекинумаб в дозе 90 мг каждые 8 недель; два плоскоклеточных рака у одного пациента, которому было введено 90 мг препарата подкожно при включении в исследование (терапия была отменена до получения следующей дозы); два базальноклеточных рака и плоскоклеточный рак у одного пациента, получавшего плацебо. Следует отметить, что среди пяти пациентов исследования IM-UNITI с немеланомным раком кожи трое получали сопутствующую терапию иммуносупрессорами. Кроме того, была диагностирована метастатическая аденокарцинома тонкой кишки у пациента, получавшего устекинумаб каждые 12 недель.

За время наблюдения были отмечены следующие оппортунистические инфекции: листериозный менингит у пациента, получавшего устекинумаб

Таблица 1. Частота нежелательных явлений исследованиях III фазы, %

Table 1. Adverse event frequency in the III phase studies, %

	UNITI-1			UNITI-2			IM-UNITI		
	плацебо placebo	уст 130 мг ust 130 mg	уст 6 мг/кг ust 6 mcg/kg	плацебо placebo	уст 130 мг ust 130 mg	уст 6 мг/кг ust 6 mcg/kg	плацебо placebo	уст 90 мг каждые 12 недель ust 90 mg every 12 weeks	уст 90 мг каждые 8 недель ust 90 mg every 8 weeks
НЯ AE	64,9	64,6	65,9	54,3	50,0	55,6	83,5	80,3	81,7
Серьезные НЯ Severe AE	6,1	4,9	7,2	5,8	4,7	2,9	15,0	12,1	9,9
Инфекции Infections	23,7	23,2	25,7	23,1	14,6	21,7	49,6	46,2	48,1
Серьезные инфекции Serious infections	1,2	1,2	2,8	1,4	1,4	0,5	2,3	5,3	2,3
Инфузионные реакции Infusion reactions	2,0	4,5	3,6	2,9	2,4	1,4	0,8	2,3	6,9

в дозе 6 мг/кг и преднизолон в дозе 30 мг/сут, и два случая кандидоза пищевода. Был зарегистрирован один случай туберкулеза легких, развившегося через 10 месяцев после однократного внутривенного введения 130 мг устекинумаба, у пациента, получавшего в дальнейшем плацебо. Не было отмечено случаев смерти в течение 1 года терапии.

S.Ghosh и соавт. объединили и проанализировали данные 12 регистрационных исследований применения устекинумаба у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и болезнью Крона [21]. В анализ было включено 5884 пациента, получавших устекинумаб (4521 пациенто-лет). Частота возникновения инфекций в течение 1 года у больных, получавших устекинумаб, была ниже (125,4/100 пациенто-лет, 95 % ДИ 122,2–128,7), чем в группе плацебо (129,4/100 пациенто-лет, 95 % ДИ 120,9–138,3). Кроме того, отмечалась более низкая, чем в группе плацебо, частота сердечно-сосудистых осложнений, злокачественных новообразований и смертей ( $\leq 0,5/100$  пациенто-лет).

В исследованиях UNITI-1 и UNITI-2 показана низкая иммуногенность препарата: антитела к устекинумабу были обнаружены всего у двух пациентов (0,2 %), получавших препарат в дозе 130 мг внутривенно. В исследовании IM-UNITI на 44-й неделе терапии антитела к препарату были выявлены у 27 из 1154 пациентов (2,3 %) [16].

## Заключение

Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, устекинумаб

эффективен для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона. В долгосрочном расширенном исследовании продемонстрировано сохранение клинического ответа и клинической ремиссии в течение двух лет терапии. В представленных исследованиях была показана эффективность препарата как у больных, не получавших ранее биологическую терапию, так и у пациентов, резистентных к лечению антагонистами ФНО- $\alpha$ .

Учитывая возрастание количества пациентов с отсутствием ответа, потерей ответа и непереносимостью антагонистов ФНО- $\alpha$ , устекинумаб может стать для них прекрасной альтернативой.

Препарат имеет благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность. Частота нежелательных явлений в группах, получавших устекинумаб, и в группе плацебо сопоставима. Принимая во внимание долгосрочные показатели эффективности, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность, можно рассматривать устекинумаб в качестве препарата выбора у биоинвазивных пациентов с повышенным риском возникновения инфекций, в том числе оппортунистических, значимыми коморбидными состояниями (сердечная недостаточность, сахарный диабет, демиелинизирующие заболевания) и с внекишечными проявлениями болезни Крона [22, 23].

Таким образом, представленные в литературе данные свидетельствуют о том, что устекинумаб является перспективным препаратом для индукции и поддержания клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона.

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология 2017;2(60):7–29. [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al.* Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology 2017;2(60): 7–29 (In Rus.)].
2. *Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology. 2001;121:255–60.
3. *Peyrin-Biroulet L., Khosrotehrani K., Carrat F. et al.* Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141:1621–8.e1.
4. *Beaugerie L., Brousse N, Bouvier A.M. et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374:1617–25.
5. *Bourrier A., Carrat F., Colombel J.F. et al.* Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016;43:252–61.
6. *Qiu Y., Chen B.L., Mao R. et al.* Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF $\alpha$  dose intensification in Crohn's disease. J. Gastroenterol. 2017;52(5):535–54.
7. STELARA® (ustekinumab) Product Monograph. Janssen (<http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/STELARA-pi.pdf>).
8. *Torres J., Mehandru S., Colombel, J.-F., Peyrin-Biroulet L.* Crohn's disease. Lancet. 2017;389(10080):1741–55.
9. *Verstockt B., Van Assche G., Vermeire S., Ferrante M.* Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. Expert Opin. Biol. Ther. 2017;17(1):31–47.
10. *Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., Banchereau J.* Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. Cytokine Growth Factor Rev. 2008;19(1):41–52.
11. *Oppmann B., Lesley R., Blom B. et al.* Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity. 2000;13(5):715–25.
12. *Presky D.H., Yang H., Minetti L.J. et al.* A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. Proc Natl. Acad. Sci. USA. 1996;93(24):14002–7.
13. *Sarra M., Pallone F., Macdonald T.T., Monteleone G.* IL-23/IL-17 axis in IBD. Inflamm. Bowel Dis. 2010;16(10):1808–13.
14. *Izcue A., Hue S., Buonocore S. et al.* Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. Immunity. 2008;28(4):559–70.
15. *Parham C., Chirica M., Timans J. et al.* A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R $\beta$ 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. J. Immunol. 2002;168(11):5699–708.

16. *Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:1946–60.
17. *Sandborn W., Gasink C., Chan D. et al.* PD-012 endoscopic healing in the ustekinumab phase 3 UNITI/IMUNITI Crohn's disease program and relationship of clinical outcomes to baseline ulceration status. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:S9.
18. *Sandborn W.J., Rutgeerts P., Gasink C. et al.* Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018;48:65–77.
19. *Ma C., Fedorak R.N., Kaplan G.G. et al.* Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017;45:1232–43.
20. *Harris K.A., Horst S., Gadani A. et al.* Patients with refractory Crohn's disease successfully treated with ustekinumab. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:397–401.
21. *Ghosh S., Gensler L.S., Yang Z. et al.* Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug. Saf.* 2019;42:751–68.
22. *Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L.* Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2017, 11(10): 1258-1266. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx079.
23. *Armuzzi A., Ardizzone S., Biancone L., Castiglione F., Danese S., Gionchetti P., Orlando A., Rizzello F., Scribano M.L., Vecchi M., Daperno M.* Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Dig Liver Dis.* 2018;50(7):653-660. doi: 10.1016/j.dld.2018.02.017.

### Сведения об авторах

**Мамиева Зарина Ахсарбековна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: mamievazarina@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.  
ORCID: <https://0000-0002-5673-7920>

**Полуэктова Елена Александровна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.  
ORCID: <https://0000-0003-1312-120X>

**Шифрин Олег Самуилович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.  
ORCID: <https://0000-0001-8148-2862>

### Information about the authors

**Zarina A. Mamieva** — Postgraduate Student, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: mamievazarina@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://0000-0002-5673-7920>

**Elena A. Poluektova\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: polouektova@rambler.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://0000-0003-1312-120X>

**Oleg S. Shifrin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: oleg\_shifrin@mail.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://0000-0001-8148-2862>

Поступила: 01.10.2019 Принята после доработки: 10.10.2019 Опубликовано: 30.10.2019  
Submitted: 01.10.2019 Revised: 10.10.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Роль полиморфизма гена PЕMТ фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений

Т.А. Самгина\*, Ю.Э. Азарова, Ю.В. Канищев, В.А. Лазаренко, П.М. Назаренко, А.В. Полоников

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация

Острый панкреатит считают важной проблемой современной медицины. Особую роль в регуляции липидного обмена играет фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза, который катализирует процесс метилирования фосфатидилэтанолламина в фосфатидилхолин. Данные липиды являются одними из основных компонентов мембраны митохондрий и клеточной мембраны, обеспечивая ее текучие и пластические свойства, а также участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина. Помимо своей функции по синтезу фосфатидилхолина, метилирование фосфатидилэтанолламина способствует обороту S-аденозилметионина для синтеза цистеина и глутатиона посредством транссульфурации. PЕMТ — ген, кодирующий фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазу.

**Цель** исследования — определить значение полиморфизма PЕMТ C/T rs12449964 для риска развития острого панкреатита и его осложнений у русских жителей Центральной России.

**Материалы и методы.** Образцы цельной крови были собраны у от 502 неродственных больных острым небиллярным панкреатитом (97 женщин и 405 мужчин) русской национальности, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях города Курска в период с 2015 по 2018 год, и 513 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний ЖКТ (101 женщина и 412 мужчин). Средний возраст больных составил  $48,9 \pm 13,1$  года, здоровых лиц —  $47,89 \pm 12,1$ . Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма (rs12449964) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США).

**Результаты.** Проведенное исследование показало, что частота аллеля С и генотипа C/C PЕMТ C/Trs12449964 была выше в группе больных острым панкреатитом, а генотипа C/T, наоборот, в контрольной группе. Генотипы C/T–T/T обладали протективным эффектом в отношении развития инфицированного панкреонекроза, гнойно-некротического перипанкреатита и тяжелой степени тяжести острого панкреатита

**Выводы:** нарушение процессов метилирования фосфатидилэтанолламина повышает чувствительность клетки к окислительному стрессу, что может привести к развитию острого панкреатита.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, полиморфизм генов, PЕMТ, rs12449964

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Самгина Т.А., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В., Лазаренко В.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизма гена PЕMТ фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):21–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25>

## The Role of Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) Gene rs12449964 Polymorphism in the Development of Acute Pancreatitis and its Complications

Tatiana A. Samgina\*, Yulia E. Azarova, Yury V. Kanishchev, Victor A. Lazarenko, Peter M. Nazarenko, Aleksey V. Polonikov

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

**Background.** Acute pancreatitis is considered to be an important issue in modern medicine. The phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase enzyme plays a significant role in the regulation of lipid metabolism by catalyzing the process of methylation of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine. These lipids are key components of mitochondrial and cell membranes, providing their fluid and plastic properties and participating in the transport of fats, fatty acids and cholesterol. Along with its function in the synthesis of phosphatidylcholine, the methylation of phosphatidylethanolamine promotes the turnover of S-adenosylmethionine for the synthesis of cysteine and glutathione through transsulphurisation. *PEMT* is a gene encoding the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase enzyme.

**Aim.** To determine the role of *PEMT* C/T rs12449964 polymorphism in the risk of developing acute pancreatitis and its complications among Russian residents in Central Russia.

**Materials and methods.** Whole blood samples were collected from 502 unrelated patients with acute non-biliary pancreatitis (97 women and 405 men) of Russian nationality who had been admitted to the surgical departments of the city of Kursk from 2015 to 2018, as well as from 513 unrelated individuals of Russian nationality without gastrointestinal diseases (101 women and 412 men). The average age of patients and healthy individuals was  $48.9 \pm 13.1$  and  $47.89 \pm 12.1$  years, respectively. Genomic DNA was isolated by a standard phenol-chloroform extraction method. Genotyping of rs12449964 polymorphism was performed using real-time PCR by allelic discrimination using a CFX96 Bio-Rad Laboratories amplifier (USA) with TaqMan probes and commercial TaqMan SNP Genotyping Assays reagents purchased from Applied Biosystems (USA).

**Results.** The study has shown that the frequency of the C allele and the C/C *PEMT* C/T rs12449964 genotype was higher in the group of patients with acute pancreatitis, while the C/T genotype was predominant in the control group. C/T — T/T genotypes demonstrated a protective effect on the development of infected pancreatic necrosis, purulent necrotic peripancreatitis and severe acute pancreatitis.

**Conclusions.** The disruption of phosphatidylethanolamine methylation processes increases the sensitivity of cells to oxidative stress, which can lead to the development of acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis, gene polymorphism, *PEMT*, rs12449964

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Samgina T.A., Azarova Yu.E., Kanishchev Yu.V., Lazarenko V.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The Role of Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (*PEMT*) Gene rs12449964 Polymorphism in the Development of Acute Pancreatitis and its Complications. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):21–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25>

Острый панкреатит (ОП) считают важной социальной и экономической проблемой современной медицины в связи с высокой распространенностью патологии, развитием осложнений и инвалидизацией пациентов. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости ОП более чем в два раза [1].

В развитие заболевания вносят вклад как генетическая предрасположенность и сложное взаимодействие множества генов, так и различные факторы внешней среды. Вопросы, затрагивающие генетические механизмы развития панкреатита и его осложнений, на данный момент изучены недостаточно.

К факторам риска развития острого панкреатита относят нарушения жирового обмена [2, 3]. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования указывают на возможную патогенетическую связь между часто регистрируемой у больных гипертриглицеридемией (ГТГ) и острым панкреатитом [4, 5], хотя механизмы этой взаимосвязи остаются невыясненными.

Фермент фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансфераза играет важную роль в регуляции липидного обмена, так как катализирует процесс метилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Данные липиды являются основными компонентами мембраны митохондрий и клеточной мембраны,

обеспечивают ее текучие и пластические свойства, а также участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина.

*PEMT* — ген, кодирующий фермент фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазу, экспрессируется в печени, сердце, жировой ткани и поджелудочной железе.

Опубликовано небольшое количество работ, посвященных полиморфным вариантам гена *PEMT*, авторами обнаружены ассоциации с патогенетическими механизмами при ишемическом инсульте и ИБС [6, 7].

Целью данного исследования является определение значения полиморфизма rs12449964 гена *PEMT* для риска развития острого панкреатита и его осложнений у русских жителей Центральной России.

## Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 502 неродственных больных острым небилиарным панкреатитом (97 женщин и 405 мужчин) русской национальности, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях города Курска в период с 2015 по 2018 год, и 513 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний

ЖКТ (101 женщина и 412 мужчин). Средний возраст больных составил  $48,9 \pm 13,1$  года, здоровых лиц —  $47,8 \pm 12,1$ .

Диагноз устанавливали с использованием современной классификации острого панкреатита, разработанной Российским обществом хирургов в 2014 году с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 году, Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 году, с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализ крови) и инструментальных (УЗИ и МРТ поджелудочной железы, ЭФГДС) методов исследования. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма (rs12449964) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США).

Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100%-ную воспроизводимость оригинальных результатов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов гена с риском развития острого панкреатита использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95%-ми доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), программы SNPStats.

## Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот генотипов полиморфизма *PEMT* C/T rs12449964 и результаты тестирования на соответствие равновесию Харди–Вайнберга в общей выборке русских жителей Центрально-Черноземного района соответствовали ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ( $p = 0,1$ ).

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма *PEMT* C/T rs12449964 представлены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблицы 1, аллель С и генотип C/C ассоциирован с ОП, генотип C/T чаще встречается в группе здоровых индивидов.

Проведенное исследование показало, что частота аллеля С и генотипа C/C *PEMT* C/T rs12449964 была выше в группе больных острым панкреатитом, а генотипа C/T, наоборот, в контрольной группе. Генотипы C/T–T/T обладали протективным эффектом в отношении развития инфицированного панкреонекроза, гнойно-некротического перипанкреатита и тяжелой степени тяжести острого панкреатита.

S-аденозилметионин (SAM) является донором метила для биологических модификаций метилирования, которые регулируют функции белков и нуклеиновых кислот. Метилирование фосфатидилэтаноламина является основным потребителем SAM. Индукция генов биосинтеза фосфолипидов сопровождается индукцией фермента, который гидролизует S-аденозилгомоцистеин (SAH), продукт и ингибитор метилтрансфераз. Помимо своей функции по синтезу фосфатидилхолина, метилирование фосфатидилэтаноламина способствует обороту SAM для синтеза цистеина и глутатиона посредством транссульфурации. Клетки, в которых отсутствует метилирование фосфатидилэтаноламина, накапливают SAM, что приводит к гиперметилированию гистонов и основной фосфатазы PP2A, зависимости от цистеина и чувствительности к окислительному

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма *PEMT* C/T rs12449964 в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц

Table 1. Allele and *PEMT* C/T rs12449964 genotype polymorphism frequencies in the groups of acute pancreatitis patients and healthy individuals

Генотипы/аллели Genotype/allele	Больные ОП AP patients		Здоровые лица Healthy individuals		<i>p</i>	$_{cor}$ OR (95 % CI)
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Сравнение групп больных ОП ( <i>n</i> = 502) и здоровых лиц ( <i>n</i> = 513) Comparison between AP patients ( <i>n</i> = 502) and healthy individuals ( <i>n</i> = 513)						
C/C	233	46,4	176	34,3	0,001	0,60 (0,47–0,78)
C/T	202	40,2	268	52,2	0,0002	0,62 (0,48–0,79)
T/T	67	13,3	69	13,4	0,996	0,99 (0,69–1,42)
C	0,67		0,6		<b>0,004</b>	0,77 (0,64–0,92)
T	0,33		0,4			

Таблица 2. Анализ ассоциации генотипов полиморфизма *PEMT* C/T rs12449964 с клиническими формами осложнениями острого панкреатита (наиболее значимые модели)

Table 2. Analysis of *PEMT* C/T rs12449964 polymorphism genotype association with the clinical forms of complication of acute pancreatitis (the most significant models)

Ген (SNP ID) Gene (SNP ID)	Генотип Genotype	n (%)		$_{\text{cor}}$ OR (95 % CI)	p
		здоровые healthy (n = 513)	больные patients (n = 502)		
<i>PEMT</i> C/T rs12449964	С инфицированным панкреонекрозом Infected pancreatic necrosis				
	C/C	202 (36 %)	43 (51,2 %)	1,00	<b>0,005<sup>D</sup></b>
	C/T–T/T	359 (64 %)	41 (48,8 %)	<b>0,51 (0,32–0,82)</b>	
	С гнойно-некротическим перипанкреатитом Purulent necrotic peripancreatitis				
	C/C	202 (36 %)	48 (50 %)	1,00	<b>0,0055<sup>D</sup></b>
	C/T–T/T	359 (64 %)	48 (50 %)	<b>0,53 (0,34–0,83)</b>	
	С тяжелым течением острого панкреатита Severe acute pancreatitis				
	C/C	202 (36 %)	52 (50,5 %)	1,00	<b>0,0033<sup>D</sup></b>
	C/T–T/T	359 (64 %)	51 (49,5 %)	<b>0,52 (0,34–0,81)</b>	

Примечание: p – уровень значимости;  $_{\text{cor}}$ OR (95 % CI) – отношения шансов и 95%-ные интервалы, скорректированные по возрасту пациентов.

Note: p – significance level;  $_{\text{cor}}$ OR (95 % CI) – odds ratio and 95 % intervals corrected by the patient age.

стрессу [8]. J.W. Knowles и соавт. (2012) также определили роль рискового аллеля С в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [7].

### Литература / References

1. Ермолов А.С., Филимонов М.И., Благовестнов Д.А. Острый панкреатит. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с. [Ermolov A.S., Filimonov M.I., Blagovestnov D.A. Acute pancreatitis. Abdominal surgery. National Guide: Short Edition. Eds. I.I. Zatevakhin, A.I. Kiriienko, V.A. Kubyshekin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 912 p. (In Rus.)].
2. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит – современное состояние и нерешенные проблемы. Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. 2008;3(3):104–12. [Bagnenko S.F., Goltsov V.R. Acute pancreatitis – current status and unresolved issues. Almanac of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. 2008;3(3):104–12 (In Rus.)].
3. LaRusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27(5):467–74. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328349e2f8
4. Lindkvist B., Appelros S., Regnér S., Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. Pancreatology. 2012;12(4):317–24.
5. Tsuang W., Navaneethan U., Ruiz L., Palascak J. B., Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. The American journal of gastroenterology. 2009;104(4):984.
6. Dichgans M., Malik R., König I.R., Rosand J., Clarke R., Gretarsdottir S., O'Donnell C.J. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. Stroke. 2014;45(1):24–36. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002707
7. Knowles J.W., Assimes T.L., Kiernan M., Pavlovic A., Goldstein B.A. Randomized Trial of Personal Genomics for Preventive Cardiology Circulation: Cardiovascular Genetics. 2012;5:368–76. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.112.962746
8. Ye C., Sutter B. M., Wang Y., Kuang Z., Tu B. P. A metabolic function for phospholipid and histone methylation. Molecular cell. 2017;66(2):180–93.

**Сведения об авторах**

**Самгина Татьяна Александровна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tass@list.ru;  
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

**Азарова Юлия Эдуардовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: azzzzar@yandex.ru;  
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>

**Канищев Юрий Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: doctoryuriy@mail.ru;  
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7781-8733>

**Назаренко Петр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: surgery.facultetskaya@mail.ru;  
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4961-1382>

**Полоников Алексей Валерьевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: polonikov@rambler.ru;  
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>

**Лазаренко Виктор Анатольевич** — ректор, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kurskmed@mail.ru;  
305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

**Information about the authors**

**Tatiana A. Samgina\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Diseases No.2, Kursk State Medical University.  
Contact information: tass@list.ru;  
305000, Kursk, Karla Marksa str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

**Yulia E. Azarova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Biological Chemistry, Kursk State Medical University.  
Contact information: azzzzar@yandex.ru;  
305000, Kursk, Karla Marksa str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>

**Yury V. Kanishchev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, Kursk State Medical University.  
Contact information: doctoryuriy@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7781-8733>

**Peter M. Nazarenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Surgical Diseases No. 2, Kursk State Medical University.  
Contact information: surgery.facultetskaya@mail.ru;  
305000, Kursk, Karla Marksa str., 3.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4961-1382>

**Aleksey V. Polonikov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University.  
Contact information: polonikov@rambler.ru;  
305000, Kursk, Karla Marksa str., 3.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>

**Victor A. Lazarenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Departmental Head, Department of Surgical Diseases, Kursk State Medical University.  
Contact information: kurskmed@mail.ru;  
305000, Kursk, Karla Marksa str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

Поступила: 28.07.2019 Принята после доработки: 02.09.2019 Опубликована: 30.10.2019  
Submitted: 28.07.2019 Revised: 02.09.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35>

# Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите

А.В. Охлобыстин<sup>1,\*</sup>, М.А. Татаркина<sup>1</sup>, О.З. Охлобыстина<sup>1</sup>, С.А. Будзинский<sup>2</sup>,  
П.В. Павлов<sup>1</sup>, Л.А. Лабуть<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министрства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования.** Изучить вклад билиарного сладжа (БС) в развитие хронического панкреатита (ХП) на основании исследования пациентов со сладжем желчного пузыря и достоверными признаками ХП. Оценить клиническую эффективность и безопасность терапии гимекромомом по клиническим, лабораторным признакам, а также динамике размеров и сократимости желчного пузыря.

**Материалы и методы.** В открытое одноцентровое клиническое исследование были включены 30 пациентов с ХП, который был верифицирован согласно Кембриджским критериям. Всем пациентам был назначен гимекромон (препарат Одестон®) в дозе по 400 мг 3 раза в сутки, в течение 3 недель. Анализ эффективности и безопасности исследуемого препарата проводили на 21-й день лечения на основании результатов лабораторных исследований, данных ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости, данных холецистографии и эндосонографии панкреатобилиарной зоны, оценки качества жизни больных по данным опросника SF-36, регистрации частоты и выраженности нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты.** Признаки ХП обнаружены у 6,3 % пациентов с БС желчного пузыря. ХП достоверно более часто наблюдался при замазкообразной желчи (33,3 %,  $\chi^2 = 38,21$ ,  $p < 0,00001$ ). Площадь большого дуоденального сосочка (БДС) была ниже нормы у 78 % больных. Согласно факторному анализу на фоне монотерапии гимекромомом наблюдалось уменьшение абдоминальной боли, тошноты, тяжести в животе и вздутия живота. К концу курса терапии достоверно повысилось качество жизни по шкале соматической боли «ВР» опросника SF-36.

**Выводы.** Установлено, что билиарный сладж (в том числе недиагностированный при рутинном обследовании) может быть фактором развития хронического панкреатита. Медикаментозная коррекция билиарных расстройств при хроническом панкреатите должна включать в себя назначение селективных спазмолитиков. Гимекромон имеет хорошую переносимость и безопасность, в короткий срок нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП.

**Ключевые слова:** билиарный панкреатит, билиарный сладж, гимекромон, трансабдоминальное ультразвуковое исследование

**Конфликт интересов.** Авторы статьи являлись участниками клинического исследования «Неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование с целью описания эффективности применения у пациентов по зарегистрированным показаниям лекарственного препарата Одестон®, таблетки производства Пабяницкого фармацевтического завода «Польфа АО», Польша (Наблюдательная программа № ОД-015, версия 0.1 от 28.04.2015).

**Для цитирования:** Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35>

## Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis

Alexey V. Okhlobystin<sup>1,\*</sup>, Mariia A. Tatarkina<sup>1</sup>, Olga Z. Okhlobystina<sup>1</sup>, Stanislav A. Budzinsky<sup>2</sup>, Pavel V. Pavlov<sup>1</sup>, Lilit A. Labut<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To study the contribution of biliary sludge (BS) to the development of chronic pancreatitis in patients with gallbladder sludge and verified chronic pancreatitis; to evaluate the clinical efficacy and safety of hymecromone therapy according to clinical and laboratory signs, as well as dynamics of gallbladder size and contractility.



**УВЕЛИЧИВАЕТ  
ОБРАЗОВАНИЕ  
И ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧИ**

не провоцируя  
«желчную колику»\*



**ОКАЗЫВАЕТ  
СЕЛЕКТИВНОЕ  
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ  
ДЕЙСТВИЕ**



# АДРЕСНАЯ ПОМОЩЬ

в лечении пациентов  
с заболеваниями  
желчного пузыря  
и желчевыводящих путей,  
в том числе после  
оперативных вмешательств

РУ №015046/01



Отпускается  
БЕЗ РЕЦЕПТА



Курс лечения  
2-3 НЕДЕЛИ



Принимать  
ЗА 30 МИНУТ  
ДО ЕДЫ



1-2  
ТАБЛЕТКИ



3 раза  
В ДЕНЬ



Взрослым  
и ДЕТЯМ  
с 7 ЛЕТ

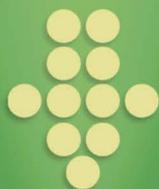
Информация для медицинских и фармацевтических работников.

\*О.Н. Минушкин. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. Гастроэнтерология Санкт-Петербург, №1, 2013.



# АКТИВИА®

БИФИДОБАКТЕРИИ ACTIREGULARIS®



## КИСЛОМОЛОЧНЫЙ ПРОБИОТИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ

Естественная помощь пищеварению!

В ходе многочисленных международных исследований было доказано, что АКТИВИА:

- помогает уменьшить дискомфорт в животе
- улучшает функциональное состояние желудочно-кишечного тракта

товар сертифицирован на правах рекламы



РОССИЙСКАЯ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ РЕКОМЕНДУЕТ  
ЕСТЬ АКТИВИА КАЖДЫЙ ДЕНЬ!



**Materials and methods.** An open single-centre clinical trial included 30 patients with chronic pancreatitis (CP), which was diagnosed according to the Cambridge criteria. All patients received hymecromone (Odeston®) 400 mg tid for 3 weeks. An analysis of the efficacy and safety of the studied drug was performed on the 21st day of treatment based on the results of laboratory tests, abdominal ultrasound, cholecystography and endosonography of the pancreatobiliary zone, quality-of-life assessment according to the SF-36 questionnaire, the frequency and severity of adverse effects (AE).

**Results.** CP signs were found in 6.3 % of patients with gallbladder BS. CP was significantly more frequent in patients with putty-like bile (33.3 %,  $\chi^2 = 38.21$ ,  $p < 0.00001$ ). The area of the major duodenal papilla (MDP) was below normal in 78% of patients. According to factor analysis, monotherapy with hymecromone resulted in a decrease in abdominal pain, nausea, heaviness in the abdomen and bloating. By the end of the therapy, the quality of life according to the "BP" bodily pain scale of the SF-36 questionnaire significantly increased.

**Conclusions.** Biliary sludge (including undiagnosed forms during routine examination) was found to be a factor in the development of CP. The medical correction of biliary disorders in CP should include selective antispasmodics. Hymecromone therapy demonstrates a good level of tolerability and safety, normalizes the motor function of the biliary tract and sphincter tone over a short period of time, and relieves CP symptoms.

**Keywords:** biliary pancreatitis, biliary sludge, hymecromone, transabdominal ultrasound

**Conflict of interest.** The authors participated in the clinical study "Non-Interventional Prospective Observational Study to Describe the Efficacy of the Odeston Drug® Prescribed to Patients According to Registered Indications, Pills Manufactured by the "Polfa AO" Pabyanitsky Pharmaceutical Plant, Poland" (Observational Programme No. OD-015, version 0.1 dated 04/28/2015).

**For citation:** Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35>

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В среднем на планете каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина имеют конкременты желчного пузыря. Анализ отечественных и зарубежных статистических исследований показывает, что на протяжении всего XX века происходит быстрое увеличение распространенности желчнокаменной болезни в популяции [1].

Клиническая картина холелитиаза существенно зависит от локализации камней. Наиболее частой формой является холецистолитиаз (локализация в желчном пузыре), которая в большинстве случаев протекает бессимптомно или малосимптомно [2]. Частота бессимптомного носительства желчных камней составляет 35–90 %. Начальной (предкаменной) стадией ЖКБ является билиарный сладж (БС). Билиарный сладж впервые описан в 1970-х годах как находка при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и в буквальном переводе обозначает «осадок» или «взвесь» [3]. Методом выбора в диагностике БС является трансабдоминальное УЗИ, чувствительность которого в диагностике БС составляет 55–65 %, а специфичность — более 90 % [4, 5].

БС представляет собой начальную или предкаменную стадию ЖКБ. На этой стадии, по данным УЗИ, изменения могут быть в виде густой и неоднородной желчи или в виде различных вариантов билиарного сладжа [6]. Выделяют следующие варианты билиарного сладжа: взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ); эхонеоднородная желчь с наличием сгустков (ЭЖС); замазкообразная желчь (ЗЖ). Наиболее часто выявляют первый вариант билиарного сладжа, второй и третий обнаруживают в 10,0–12,0 % [7].

Несмотря на высокую частоту билиарного сладжа, его клиническое значение остается не вполне изученным. С одной стороны, у многих пациентов сладж существует на протяжении десятилетий, не трансформируясь в холелитиаз, с другой — билиарный сладж (особенно замазкообразная форма) может вызывать обструкцию общего желчного и главного панкреатического протока, приводя к возникновению механической желтухи, холангита или острого панкреатита [8].

В настоящее время среди миотропных спазмолитиков, которые могут применяться для лечения пациентов с БС обращает на себя внимание гимекромон (7-гидрокси-4-метил кумарин), который оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, а также усиливает образование и отделение желчи. Сочетая в себе спазмолитические и желчегонные свойства, гимекромон обеспечивает опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) [9]. Согласно существующим данным, гимекромон не усиливает синтез желчных кислот [10], что повышает безопасность препарата для пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). Препарат облегчает приток желчи в пищеварительный тракт, усиливая энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи [11].

**Цель исследования** — изучить вклад билиарного сладжа в развитие ХП на основании исследования пациентов со сладжем желчного пузыря и достоверными признаками ХП. Задачи исследования сформулированы следующим образом:

— изучить эффективность применения препарата гимекромон (Одестон®) у пациентов

с холелитиазом с КТ-признаками ХП, которым назначен этот препарат в соответствии с утвержденной инструкцией по применению и стандартной клинической практикой;

– оценить спазмолитическое и желчегонное действие гимекромона по изменению размера желчного пузыря и диаметра общего желчного протока до начала терапии и после курса лечения на основании данных УЗИ;

– описать профиль пациентов, принимавших гимекромон, включая демографические данные, предшествующую терапию, сопутствующую терапию, сопутствующие заболевания;

– оценить симптоматический эффект гимекромона на симптоматику билиарной диспепсии у больных со сладжем желчного пузыря и ХП;

– оценить эффект гимекромона на качество жизни по шкалам опросника SF-36.

## Материалы и методы

В наблюдательное и неинтервенционное исследование были включены 30 пациентов обоего пола (15 мужчин, 15 женщин) в возрасте старше 18 лет (средний возраст  $52,8 \pm 15,3$  года) с БС в виде эхогенной желчи с наличием сгустков или замазкообразной желчи с УЗ- или КТ-признаками хронического панкреатита, у которых были признаки ХП и БС, при этом на основании клинических, лабораторных и основных инструментальных методов исследования (КТ, МРТ, эндосонографии) не удалось установить этиологию ХП.

После подписания информированного согласия пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения, были включены в исследование. Всем больным проводилось клиническое, инструментальное и лабораторное исследование — сбор жалоб и анамнеза; лабораторные методы исследования — общий и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ,  $\gamma$ -ГТП); эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ с определением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП). Также проводилась оценка самочувствия по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и качества жизни по опроснику SF-36. Для диагностики БС использовали трансабдоминальное ультразвуковое исследование.

Пациентам назначали препарат гимекромон (торговое название: «Одестон», таблетки по 200 мг гимекромона, вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 45 мг, желатин — 3 мг, натрия лаурилсульфат — 1 мг, магния стеарат — 1 мг) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата: по 400 мг 3 раза в день (суточная доза — 1200 мг), курс лечения — 3 недели.

В настоящее наблюдательное исследование были включены лишь пациенты, предоставившие согласие на участие в этом наблюдательном исследовании, проинформированные врачом о целях и методах проекта и отвечающие критериям вклю-

чения/невключения. Каждый пациент обследован по крайней мере дважды: визит 1 — в день, когда врачом был назначен гимекромон, и визит 2 — через три недели после начала терапии. Длительность наблюдательного исследования для каждого пациента составляла 21 день.

В качестве эхографических критериев различных форм билиарного сладжа использовали следующие признаки: ВГЧ — точечные, единичные или множественные, смещаемые гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, выявляемые при изменении положения тела пациента; ЭЖС — эхогенная желчь, с наличием единичных или множественных участков повышенной эхогенности, имеющих четкие или размытые контуры, смещаемых, без акустической тени; ЗЖ — эхогенная желчь, с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных у стенки желчного пузыря, с четким акустическим контуром.

При включении в данное наблюдательное исследование проводили сбор демографических характеристик (дата рождения, возраст, пол); оценивали основные физиологические показатели (вес, рост, температура тела); проводили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови; оценивали динамику состояния желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков по данным трансабдоминального УЗИ (Acuson S2000, Siemens, США); фиксировали продолжительность курса лечебного воздействия Одестона<sup>®</sup> у изучаемой группы пациентов, оценку пациента удовлетворенности лечением, а также оценку качества жизни пациента по шкале SF-36. Проводили УЗ-холецистографию и эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) с эластографией, расчетом площади большого дуоденального сосочка (БДС ( $S_{\text{БДС}}$ )) до и после трехнедельного курса терапии гимекромонам.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) проводили на базе НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н. И. Пирогова с использованием ультразвукового центра EU-ME1 и эхоэндоскопа GF-UE 160AL5 с радиальным сигналом и частотой сканирования 7,5 и 12 МГц фирмы Olympus, а также в отделении диагностической и лечебной эндоскопии УКБ № 2 Сеченовского университета с применением ультразвукового центра экспертного уровня Hitachi Noblus, эхоэндоскопа Pentax EG-3270, с конвексным сигналом и частотами сканирования 5–10 МГц, позволяющего выполнять сканирование в В-режиме, режиме ЦДК, проводить эластографические исследования органов. Основными положениями сканирования являлись проксимальный и дистальный отдел желудка, а также луковица ДПК и постбульбарные отделы. При сканировании из постбульбарных отделов ДПК оценивали продольный и поперечный размеры БДС, затем рассчитывали площадь его сечения по формуле Skalicky:

$$S_{\text{БДС}} = h_{\text{БДС}} \times w_{\text{БДС}} / 2,54.$$

В качестве нормального размера был принят диапазон 20–25 мм<sup>2</sup>.

В настоящем исследовании длительность терапии (три недели) была выбрана из расчета достижения клинического эффекта и оценки безопасности приема препарата в эти сроки. Оценивали следующие критерии эффективности терапии: динамика клинических симптомов заболевания; динамика БС по данным УЗИ; изменение СФЖП; положительная динамика показателей самочувствия и качества жизни.

По данным трансабдоминального УЗИ оценивали следующие критерии эхографической динамики БС:

- положительная динамика: исчезновение БС; уменьшение количества ВГЧ; уменьшение размера и количества сгустков; переход второй стадии БС в первую;
- отсутствие изменений в эхографической картине;
- отрицательная динамика: увеличение ВГЧ; размеров сгустка; увеличение экзогенности желчи; формирование желчных камней.

В качестве первичной конечной точки были выбраны оценка качества жизни пациентов на основании сравнения лабораторных показателей до лечения и на 30-й день, а также по данным опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Вторичная конечная точка — оценка качества жизни пациентов на основании результатов сравнения лабораторных показателей до лечения, на 30-й и на 90-й дни, а также по данным опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата.

Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего опросника оценки качества жизни SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни [12].

Обработку данных проводили с помощью статистического пакета SPSS, ver. 20.0. Оценка результатов наблюдений на нормальность распределения была выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов исследования были выбраны методы непараметрической статистики. Результаты обработки качественных данных были представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены медиана и межквартильный интервал (МКИ) или, если указано дополнительно, минимальные и максимальные значения. Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Уилкоксона. Уровень статистической значимости считали равным  $p < 0,05$ .

*Этические аспекты проведения исследования.* Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям российского законодательства.

## Результаты

Признаки ХП обнаружены у 6,3 % пациентов с БС желчного пузыря. ХП достоверно более часто наблюдался при замазкообразной желчи (33,3 %,  $\chi^2 = 38,21$ ,  $p < 0,00001$ ).  $S_{\text{БДС}}$  составила  $14,9 \pm 5,2$  мм<sup>2</sup> и была ниже нормы у 78 % больных (рис. 1). Наблюдалась положительная корреляция между  $S_{\text{БДС}}$  и объемом эвакуируемой желчи ( $r_s = 0,683$ ,  $p = 0,042$ ), а также коэффициентом сократимости желчного пузыря ( $r_s = 0,817$ ,  $p = 0,007$ ). Нормальный БДС при эндоУЗИ (рис. 2) выявлен лишь у 38 % пациентов. Чаще всего выявлялись признаки отека БДС (43 % пациентов), у 2 пациентов были выявлены перипапиллярные дивертикулы (рис. 3), у 2 — признаки фиброзирования БДС (уменьшение размера и повышение плотности по данным эластографии, рис. 4).

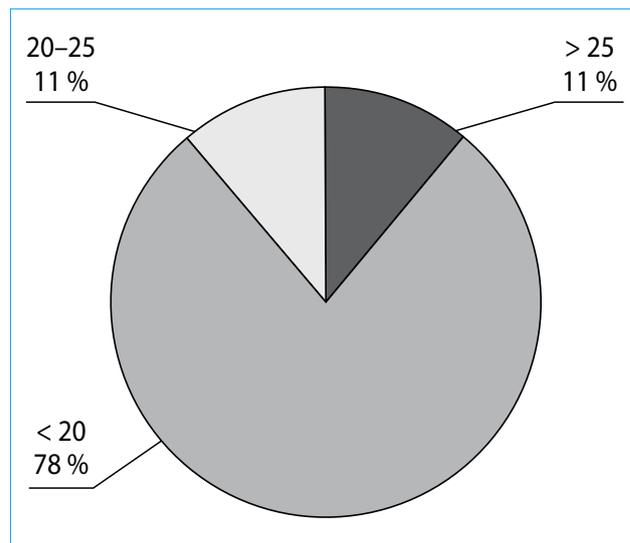


Рис. 1. Распределение обследованных больных по размеру БДС:  $S_{\text{БДС}}$ , мм

Fig.1. Distribution of patients by their MDP size,  $S_{\text{MDP}}$ , mm



Рис. 2. Нормальный БДС у больного ХП  
Fig. 2. Normal MDP in a CP patient



Рис. 3. Перипапиллярный дивертикул у пациента с ХП  
Fig. 3. Peripapillary diverticulum in a CP patient

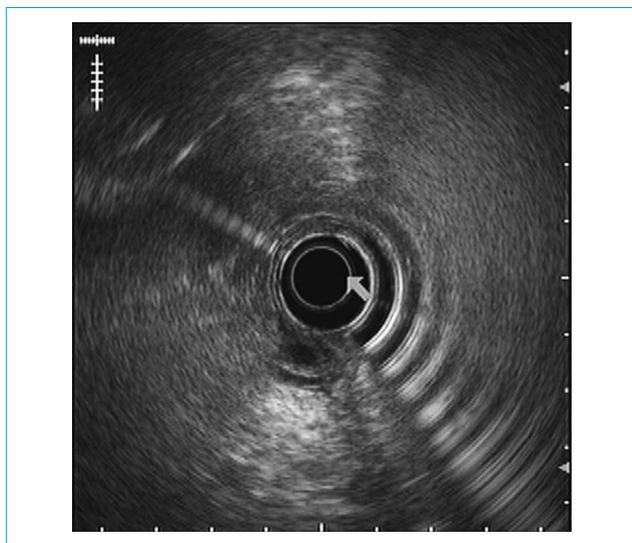


Рис. 4. Признаки фиброза БДС у пациента с билиарным сладжем  
Fig. 4. Signs of MDP fibrosis in a biliary sludge patient

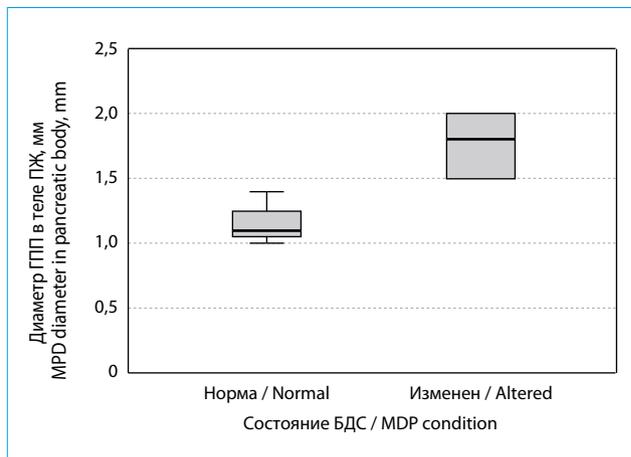


Рис. 5. Зависимость диаметра главного панкреатического протока в теле поджелудочной железы и изменений БДС, обнаруженных при эндоУЗИ

Fig. 5. Comparison of the main pancreatic duct diameter in pancreatic body and the MDP alterations revealed by endoscopic ultrasound examination

У пациентов с измененным БДС диаметр главного панкреатического протока в теле ПЖ был достоверно больше, чем у пациентов с нормальным фатеровым соском:  $1,17 \pm 0,12$  и  $1,76 \pm 0,11$  мм соответственно,  $t = -3,420$ ,  $p = 0,014$  (см. рис. 5). В головке ПЖ наблюдалась та же тенденция, однако различия не были статистически достоверными ( $2,76 \pm 0,17$  и  $2,17 \pm 0,49$  мм соответственно,  $t = -1,394$ ,  $p = 0,213$ ).

Не выявлено корреляции между исходной симптоматикой и функциональными показателями желчевыводящих путей. В то же время важно отметить, что была обнаружена достоверная корреляционная связь между размером БДС и объемом эвакуированной желчи:  $r_s = 0,683$ ,  $p = 0,042$ . Полученная ре-

грессионная модель (рис. 6) показывает, что уменьшение размера БДС, которое может быть связано как с функциональными нарушениями (спазм), так и с органическими (фиброз), сопровождается нарушением опорожнения желчного пузыря.

Согласно результатам проведенного факторного анализа на фоне монотерапии гимекромомом наблюдалась достоверная динамика по таким симптомам, как абдоминальная боль, тошнота, тяжесть в животе и вздутие живота (табл. 1). У большинства пациентов уменьшилась интенсивность боли в животе или боли купировались полностью ( $t = 7,92$ ,  $p = 0,0001$ , рис. 7). Важно отметить, что облегчение абдоминальной боли происходило в короткие сроки — у большинства пациентов в течение

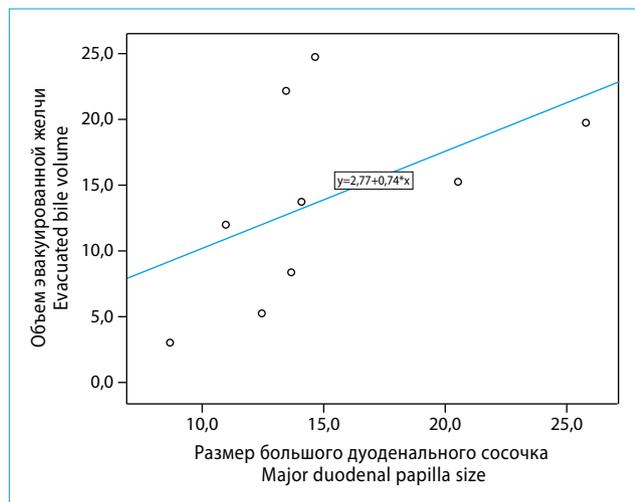


Рис. 6. Зависимость между объемом эвакуируемой желчи по данным УЗИ-холецистографии и размером БДС, установленном при эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны

Fig. 6. Relationship between the evacuated bile volume according to the data of ultrasound cholecystography and the MDP size established during endoscopic ultrasound of the pancreatobiliary zone

первой недели от начала терапии (рис. 8). К концу курса терапии достоверно повысилось качество жизни по шкале соматической боли ВР опросника SF-36 (соответственно  $58,55 \pm 3,73$  и  $76,79 \pm 4,28$  балла;  $t = -3,709$ ,  $p = 0,001$ , рис. 9).

Выявлена отрицательная корреляция уровня боли на фоне терапии и размеров БДС ( $r_s = -0,867$ ,  $p = 0,002$ ), т.е. при меньшем размере БДС был слабый эффект от спазмолитической терапии. На фоне лечения у большинства пациентов нормализовалась сократительная функция желчного пузыря ( $\chi^2 = 15,99$ ,  $p = 0,003$ ).

**Таблица 1.** Оценка достоверности динамики симптомов у пациентов после монотерапии гимекромоном (факторный анализ)

**Table 1.** The reliability assessment of symptom dynamics in patients after himecromone monotherapy (factor analysis)

Показатель Indicator	Средний квадрат Mean square	F	p
Абдоминальная боль Abdominal pain	25,929	54,179	0,000
Тошнота Nausea	0,595	6,250	0,021
Тяжесть в животе Heaviness in the abdomen	4,024	12,426	0,002
Отрыжка Belching	0,595	3,049	0,096
Вздутие живота Bloating	2,381	8,475	0,009
Запор Constipation	2,381	3,774	0,066
Понос Diarrhea	0,024	1,000	0,329

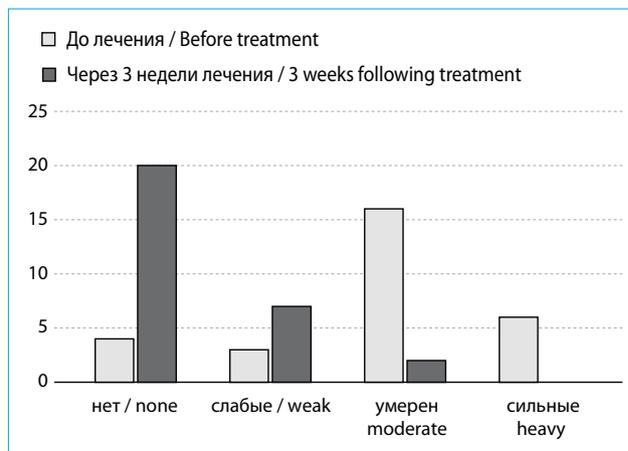


Рис. 7. Динамика боли в животе (тест Уилкоксона,  $Z = 3,82$ ;  $p = 0,0001$ )

Fig. 7. Abdominal pain dynamics (Wilcoxon test,  $Z = 3,82$ ;  $p = 0,0001$ )

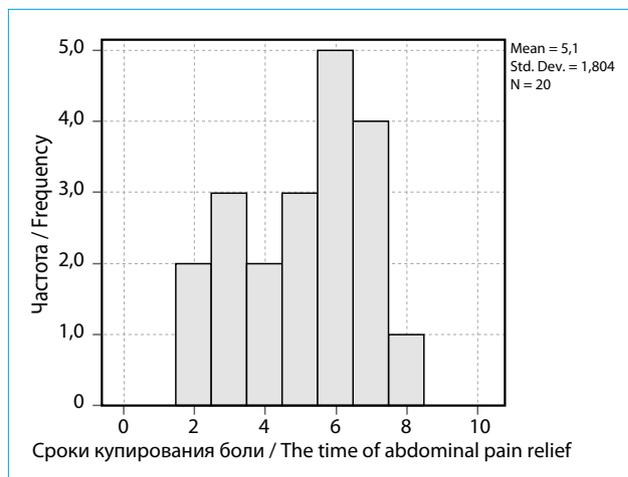


Рис. 8. Сроки купирования боли в животе

Fig. 8. The time of abdominal pain relief

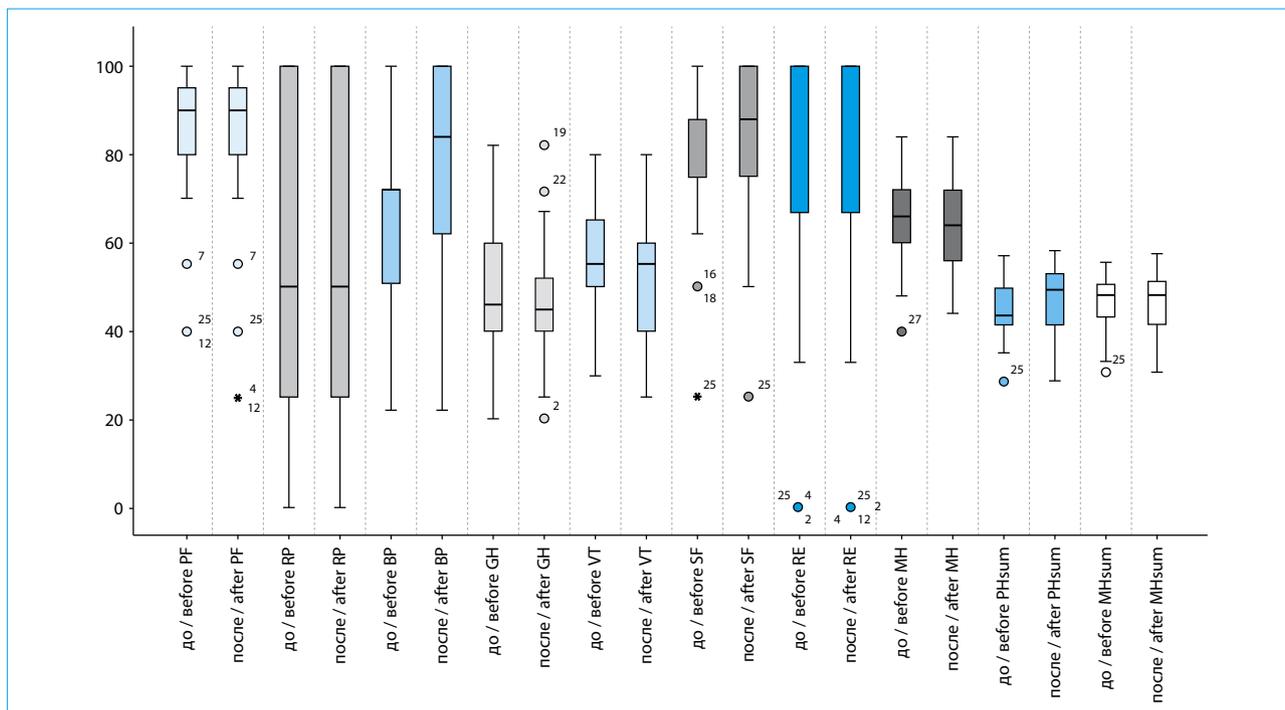


Рис. 9. Динамика показателей качества жизни согласно данным опросника SF-36 (до – показатели до начала терапии, после – показатели в конце трехнедельного курса лечения)

Fig. 9. Quality-of-life dynamics according to the SF-36 questionnaire (before – indicators before the beginning of the therapy, after – indicators at the end of the 3-week therapy course)

Согласно проведенному факторному анализу терапия гимекромомом оказывала достоверное влияние на гетерогенность желчи ( $F = 7,105$ ,  $p = 0,018$ ). У большинства пациентов после трехнедельного курса терапии была восстановлена гомогенность желчи (рис. 10).

По данным лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови) до и после лечения патологических изменений в обеих группах выявлено не было, что доказывает безопасность проводимой терапии.

При изучении СФЖП значительного ее изменения выявлено не было:  $52,26 \pm 18,10$  и  $56,89 \pm 15,03$ , коэффициент сокращения оставался в нормальных пределах (50–70 %). У части пациентов с пониженной сократительной функцией желчного пузыря (до и после терапии соответственно: 39 и 26 % пациентов) она стала нормальной (соответственно 43 и 53 % пациентов,  $Z = 2,52$ ,  $p = 0,012$ ). Следовательно, терапия гимекромомом не повышает СФЖП, что свидетельствует о безопасности препарата при ЖКБ.

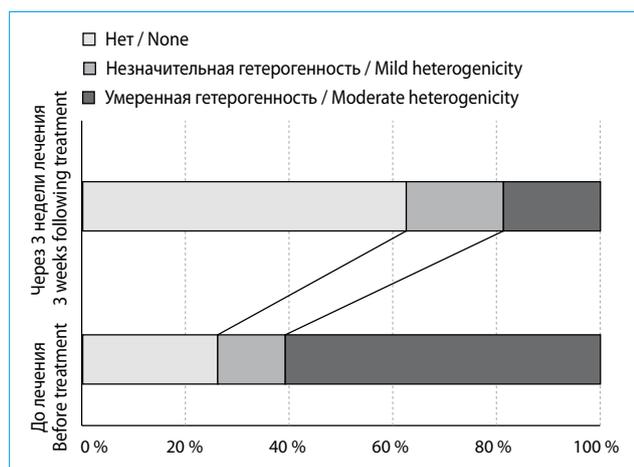


Рис. 10. Динамика сладжа желчного пузыря на фоне терапии

Fig. 10. Dynamics of GB sludge during therapy

### Обсуждение результатов

УЗИ является доступным и надежным методом выявления билиарного сладжа как для первичной его диагностики, так и для оценки эффективности проводимой терапии [13]. Билиарный сладж – частое, но отнюдь не безопасное состояние [14], он может привести к развитию рецидивирующих билиарных колик и острого холецистита, а также повышает вероятность развития повторных приступов острого панкреатита [15].

В нашем исследовании, которое носит характер пилотного (для большей убедительности результатов необходимо как увеличение выборки, так и динамическое многолетнее наблюдение), было показано, что разные формы сладжа отличаются не только с точки зрения разного риска билиарных нарушений, но и в отношении риска панкре-

атической патологии. Наличие замазкообразной желчи существенно повышает вероятность формирования ХП: Кембриджские критерии панкреатита (по крайней мере, легкой степени) были установлены у 33 % больных с замазкообразной формой сладжа. Микролитиаз, который может лежать в основе феномена сладжа, способствуя формированию дисфункции сфинктера Одди, выступает в качестве одной из причин развития острого «идиопатического» панкреатита [16], в частности рецидивирующего острого панкреатита [8], а впоследствии — развития хронического билиарного панкреатита [17]. Это подтверждают результаты эндоУЗИ, которое показало у большинства пациентов уменьшение размеров БДС, что может быть связано как со спазмом, так и с фиброзом (повышение плотности по данным эластографии) фатерова соска. Значение размера БДС подтверждает также и установленная зависимость между этим показателем и объемом желчи, который эвакуируется из желчного пузыря при его сокращении. К сожалению, в настоящее время при рутинном выполнении эндоскопической эндосонографии у пациентов с ХП редко измеряют размеры БДС, тогда как этот показатель имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, позволяя оценить ожидаемый ответ от назначения спазмолитических препаратов.

Спазмолитические препараты эффективны у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, позволяя быстро купировать боль и симптомы диспепсии у большинства пациентов с билиарным ХП. Однако, как показало наше исследование, развитие склеротических изменений в области БДС, даже без явных признаков стеноза (стойкая гиперферментемия, расширение протоков), при длительном существовании БС ухудшает результаты лечения.

Препарат гимекромон обладает желчегонным действием, увеличивает образование и выделение желчи, оказывает селективное спазмолитическое действие в отношении желчных протоков и сфинктера Одди [18], уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина

и тем самым развитие холелитиаза [19]. В отличие от других спазмолитических препаратов, гимекромон обладает низкой системной биодоступностью — 3 % [20], что обеспечивает селективность его действия и повышает безопасность терапии, польза от которой существенно превосходит риск побочных эффектов [21]. Особенность гимекромона по сравнению с другими спазмолитиками заключается в том, что он практически не оказывает влияния на другие гладкие мышцы, в частности кровеносной системы (не снижает артериальное давление). В отличие от желчегонных препаратов, гимекромон не повышает давления в билиарном тракте, не провоцирует желчную колику, что очень важно у пациентов с микрохолелитиазом. Проведенное ранее исследование показало безопасность терапии даже при наличии у пациентов конкрементов желчного пузыря [22]. Важно, что гимекромон не снижает перистальтику желудочно-кишечного тракта; напротив, увеличивая поступление желчи в просвет кишечника, гимекромон активизирует перистальтику, способствует улучшению пищеварения, приводит к нормализации стула [22]. Современные экспериментальные работы показывают, что гимекромон обладает антифибротическим [23, 24] и антиоксидантным [25] действием, что делает перспективным оценку влияния гимекромона не фибротические процессы как в билиарном тракте, так и в поджелудочной железе при длительном применении препарата.

## Выводы

Установлено, что билиарный сладж (в том числе недиагностированный при рутинном обследовании) может быть фактором развития хронического панкреатита. Медикаментозная коррекция билиарных расстройств при хроническом панкреатите должна включать в себя назначение спазмолитиков. Гимекромон имеет хорошую переносимость и безопасность, в короткий срок нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП.

## Литература / References

1. *Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуртовенко И.Ю.* Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчно-каменной болезни. *Consilium Medicum.* 2013;15(8):4 [Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gurtovenko I.Yu. The clinical significance of biliary sludge as a pre-stone stage of gallstone disease. *Consilium Medicum.* 2013;15(8):4 (In Rus.)].
2. *Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D.* Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. *Best practice & research Clinical gastroenterology.* 2006;20(6):1053–62. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.03.007
3. *Полунина Т.Е.* Билиарный сладж. Алгоритмы диагностики, схемы терапии. Трудный пациент. 2013;11(10):5 [Polunina T.E. Biliary sludge. Diagnostic algorithms, treatment schemes. *Difficult patient.* 2013;11(10):5 (In Rus.)].
4. *Ильченко А.А.* Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ.* 2010;28:1707. [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_biliarnogo\\_sladgha/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/) [Ilchenko A.A. A modern view on the biliary sludge problem. *RMJ.* 2010; 28: 1707. [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_organov\\_pishchevareniya/Sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_biliarnogo\\_sladgha/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/) (In Rus.)].
5. *Лемешко З.А., Дубров Э.Я., Митьков В.В., Орлова Л.П., Синюкова Г.Т., Стручкова Т.Я., Трофимова Е.Ю.* Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (В-режим). *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.* 2001;11(2):88–90. [Lemeshko Z.A., Dubrov E.Ya., Mit'kov V.V., Orlova L.P., Sinyukova G.T., Struchkova T.Ya., Trofimova Ye.Yu. Standard protocols of ultrasound investigation of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts (B-mode). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2001;11(2):88–90 (In Rus.)].
6. *Ильченко А.А.* Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. *Гастроэнтерология. Прило-*

- жение к журналу *Consilium Medicum*. 2012(2):4 [Ильченко А.А. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. Supplement to the journal *Consilium Medicum*. 2012(2):4 (In Rus.)].
7. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):5. [Ильченко А.А., Делюкина О.В. Clinical aspects of biliary sludge. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):5 (In Rus.)].
  8. Venu R.P., Geenen J.E., Hogan W., Stone J., Johnson G.K., Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 1989;34(1):56–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2631687>
  9. Hoult J.R., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *General pharmacology*. 1996;27(4):713–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8853310>
  10. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1977;27(1):71–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/864884>
  11. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. [Bile acid-independent effect of hycromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2005;130(34–35):1938–43. DOI: 10.1055/s-2005-872606
  12. Ware J.E., Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
  13. Loan S. About the detection rate of gall sludge with the US. *SonoAce International*. 1999(5):6.
  14. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(7):594–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000202
  15. Hill P.A., Harris R.D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. *Journal of Ultrasound in Medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(3):605–10. DOI: 10.7863/ultra.15.05026
  16. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in ‘idiopathic’ acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1701–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1955135>
  17. Tarnasky P.R., Hoffman B., Aabakken L., Knappe W.L., Coyle W., Pineau B. *et al.* Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(7):1125–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219783>
  18. Stacchino C., Spano R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. 1983;122(3):158–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6680324>
  19. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. *et al.* Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 2001;27(5-6):223–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11951580>
  20. Garrett E.R., Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hycromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1994;83(1):115–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8138900>
  21. Mulder G.J., Brouwer S., Weitering J.G., Scholtens E., Pang K.S. Glucuronidation and sulfation in the rat *in vivo*. The role of the liver and the intestine in the *in vivo* clearance of 4-methylumbelliferone. *Biochemical Pharmacology*. 1985;34(8):1325–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3994749>
  22. Насонова СВ, Цветкова ЛИ. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000;10 (3):87–90. [Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Experience of the odestone use in treatment of chronic gallbladder and biliary diseases. *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* 2000;10(3):87–90 (In Rus.)].
  23. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N. *et al.* 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:123. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00123
  24. Kakizaki I., Kojima K., Takagaki K., Endo M., Kanna-gi R., Ito M. *et al.* A novel mechanism for the inhibition of hyaluronan biosynthesis by 4-methylumbelliferone. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(32):33281–9. DOI: 10.1074/jbc.M405918200
  25. Najmanova I., Dosedel M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipovsky T., Riha M. *et al.* Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;15(9):830–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697565>

### Сведения об авторах

**Охлобыстин Алексей Викторович\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [okhlobystin@mail.ru](mailto:okhlobystin@mail.ru);  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

**Татаркина Мария Александровна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач ультразвуковой диагностики, Университетская клиническая больница № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [mariaatarkina@yandex.ru](mailto:mariaatarkina@yandex.ru);  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

### Information about the authors

**Alexey V. Okhlobystin\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [okhlobystin@mail.ru](mailto:okhlobystin@mail.ru);  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

**Mariia A. Tatarkina** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: [mariaatarkina@yandex.ru](mailto:mariaatarkina@yandex.ru);  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

**Охлобыстина Ольга Зурабовна** — кандидат медицинских наук, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: olga\_okhl@mail.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.

**Будзинский Станислав Александрович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru;  
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-7900>

**Павлов Павел Владимирович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.

**Лабуть Лилит Андреевна** — врач ультразвуковой диагностики кабинета ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lilit.lab@mail.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2988>

**Olga Z. Okhlobystina** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Chronic Bowel and Pancreas Diseases, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: olga\_okhl@mail.ru;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Stanislav A. Budzinskiy** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Scientific and Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru;  
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-7900>

**Pavel V. Pavlov** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Diagnostic and Therapeutic Endoscopy Department, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pvpavlov@yandex.ru;  
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Lilit A. Labut'** — Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: lilit.lab@mail.ru;  
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2988>

Поступила: 26.08.2019 Принята после доработки: 13.09.2019 Опубликована: 30.10.2019  
Submitted: 26.08.2019 Revised: 13.09.2019 Published: 30.10.2019

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-36-42>



# Внутриартериальная химиоэмболизация при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком

О.Ю. Стукалова<sup>1,2,\*</sup>, Г.П. Генс<sup>1</sup>, З.Х. Шугушев<sup>2</sup>, В.В. Маслов<sup>2</sup>, А.Г. Чепурной<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва, Россия, Российская Федерация

**Цель:** оценить эффективность применения внутриартериальной химиоэмболизации у пациентов с метастазами колоректального рака в печень.

**Материалы и методы.** В онкологическом центре НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» г. Москвы было проведено исследование, направленное на изучение влияния внутриартериальной селективной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) на метастазы печени колоректального рака. Проанализированы данные 10 пролеченных пациентов, подвергшихся химиоэмболизации печеночных артерий с применением микросфер Biosphere 50–100  $\mu\text{m}$  — 25 мг и доксорубицина 50 мг.

**Результаты.** Оценивались как ближайшие, так и отдаленные результаты до 12 месяцев по шкале RECIST 1.1. Частичный ответ получен после выполнения 4 процедур ХЭ (22,2 %), стабилизация онкологического процесса в печени — после 9 процедур ХЭ (50 %), прогрессирование — после 5 процедур (27,8 %).

**Выводы.** Внутриартериальная химиоэмболизация при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком может быть применена по определенным показаниям в специализированных центрах с возможностями эндоваскулярного лечения.

**Ключевые слова:** химиоэмболизация, колоректальный рак, метастазы в печень, рак толстой кишки, рак прямой кишки

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Стукалова О.Ю., Генс Г.П., Шугушев З.Х., Маслов В.В., Чепурной А.Г. Внутриартериальная химиоэмболизация при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):36–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-36-42>

## Transarterial Chemoembolization of Metastatic Liver Lesions in Patients with Colorectal Cancer

Oksana Yu. Stukalova<sup>1,2,\*</sup>, Gelena P. Gens<sup>1</sup>, Zaurbek Kh. Shugushev<sup>2</sup>, Vyacheslav V. Maslov<sup>2</sup>, Aleksander G. Chepurnoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>RZhD Central Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the efficacy of transarterial chemoembolization in patients with metastases of colorectal cancer in the liver.

**Materials and methods.** A study aimed at investigating the effect of selective transarterial chemoembolization (TACE) of the hepatic artery on liver metastases in colorectal cancer was conducted at the Oncology Centre of the RZhD Central Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko, Moscow. The research basis included data for 10 patients, who had undergone chemoembolization of the hepatic arteries using Biosphere microspheres 50–100  $\mu\text{m}$  — 25 mg and doxorubicin 50 mg.

**Results.** Both immediate and long-term results of up to 12 months were evaluated using the RECIST 1.1 scale. A partial response was achieved after 4 TACE treatments in 22.2 % of cases. The stabilization of the oncological process in the liver was observed after 9 TACE treatments in 50 % of cases. Disease progression was noted after 5 procedures in 27.8 % of cases.

**Conclusions.** Transarterial chemoembolization of metastatic liver lesions in patients with colorectal cancer can be used according to certain indications in specialized centres providing endovascular treatment services.

**Keywords:** chemoembolization, colorectal cancer, liver metastases, colon cancer, rectal cancer

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Stukalova O.Yu., Gens G.P., Shugushev Z.Kh., Maslov V.V., Chepurnoy A.G. Transarterial Chemoembolization of Metastatic Liver Lesions in Patients with Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):36–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-36-42>

## Введение

В России в 2017 году было зарегистрировано 39 200 новых случаев рака ободочной кишки и 26 455 — рака прямой кишки. У 27,2 % пациентов при первичном обращении диагностирована уже запущенная — четвертая стадия рака толстой кишки. Данное обстоятельство обусловлено длительным скрытым течением заболевания и несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью. Летальность на первом году жизни пациентов с момента установления диагноза «рак ободочной кишки» составила 25,8 % случаев [1]. Заболеваемость колоректальным раком возрастает во всем мире [2]. В период с 2007 по 2017 год заболеваемость раком ободочной кишки в Российской Федерации выросла с 93,1 до 142,9 на 100 000 населения [1]. Среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин рак толстой кишки составляет 8,7 %, прочно занимая 3-е место после рака легкого (26,5 %) и желудка (14,2 %); среди заболевших женщин — 11,1 % после рака молочной железы (18,3 %) и кожи (13,7 %) [2]. В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю рака ободочной кишки приходится 4,3 % у мужчин и 7,9 % у женщин, прямой кишки — 4,2 и 6,1 % соответственно [4]. Синхронное метастатическое поражение печени диагностируется у 25–50 % больных [5–7]. У 35–55 % метастазы в печени выявляются в последующие годы (преимущественно в первые три года, даже на фоне противоопухолевой терапии) [8]. Известно, что главной причиной смерти больных со злокачественными опухолями толстой кишки является распространенность онкологического процесса, которая у 20–40 % больных проявляется в виде метастатического поражения печени [4]. К моменту диагностики отдаленных метастазов колоректального рака в печень резекция печени возможна только в 10–25 % случаев [2]. Однако у 80 % пациентов, перенесших резекцию печени, в отдаленном периоде отмечается прогрессирование метастатического поражения печени и общая пятилетняя выживаемость находится в пределах от 35 до 58 % [9, 10].

Применение паллиативной системной химиотерапии требуется более чем 70 % пациентов с метастатическим поражением печени. Однако эффективность системной химиотерапии при нерезектабельном поражении не превышает 20–30 % при выживаемости 3–4 месяца даже при использовании комбинаций нескольких препаратов [11]. При внутривенном введении химиопрепаратов терапевтическая концентрация достигается лишь на короткое время и не оказывает необходимого воздействия на опухолевые клетки, а выраженные проявления гепатотоксичности ограничивают применение противоопухолевых средств. Низкий показатель резектабельности метастазов печени, частое поражение печени, низкая концентрация лекарственных средств в опухолевых очагах пе-

чени при системной химиотерапии заставляет хирургов и онкологов искать новые пути лечения вторичных образований печени, в связи с чем активно внедряются методы локального воздействия. Следует также отметить, что существует группа соматически отягощенных пациентов, которым проведение системной химиотерапии не представляется возможным ввиду высокого риска развития осложнений, вплоть до летального исхода. Таким пациентам требуется проведение локального мало-травматического метода лечения метастазов печени как единственного возможного метода продления жизни. В последние годы методы эндоваскулярного лечения пациентов с метастазами в печень активно внедряются в клиническую практику благодаря малой травматичности. Метод трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) впервые предложили японские ученые R. Yamada и соавт. еще в 1979 году для лечения нерезектабельных гепатом [13]. Данный метод получил широкое распространение в лечении злокачественных опухолей печени. Внутриваскулярное селективное введение эмболизата с химиопрепаратом в печеночную артерию позволяет локально воздействовать на метастазы в печени, индуцируя ишемический некроз опухолевой ткани. Однако химиоэмболизация (ХЭ) сопряжена с определенными рисками. Хотя осложнения и встречаются редко (4–10 % случаев), они изучены достаточно хорошо [14]. Все осложнения можно разделить на четыре группы. Первая группа осложнений связана с попаданием эмболизационного материала в экстрапеченочные артерии: желудочные, пузырную, диафрагмальную, межреберные артерии. Вторая группа осложнений обусловлена токсическим действием химиопрепарата. Третья группа осложнений представляет собой осложнения, связанные с техникой выполнения ХЭ. В четвертую группу осложнений можно отнести так называемый постэмболизационный синдром (ПЭС), который развивается у 90–100 % пациентов и выражается в виде болевого синдрома различной интенсивности, тошноты, гипертермии (до 38 °С) [16].

В онкологическом центре НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко с января 2017 по октябрь 2018 года 10 пациентам с метастазами в печень колоректального рака выполнено 18 процедур внутриваскулярной химиоэмболизации печени. В исследование включены пациенты в возрасте от 45 лет до 71 года (табл. 1) с метастатическим поражением печени рака толстой кишки различной локализации (табл. 2).

В исследование не включали пациентов, если у них имелся хотя один из факторов исключения:

- 1) первично-множественный рак;
- 2) сердечная недостаточность II–III стадии, III–IV ФК;
- 3) почечная недостаточность III–IV стадии;
- 4) асцит 2–3-й степени;
- 5) общее состояние пациента ниже 60 % по индексу Карновского и выше 2 баллов по шкале ECOG;

Таблица 1. Количество процедур химиоэмболизации

Table 1. Number of chemoembolization treatments

Пол Gender	Возраст (лет) Age (years)	<50	51–60	61–70	>70
Мужчины Male		3 (16,7 %)	6 (33,3 %)	—	3 (16,7 %)
Женщины Female		—	4 (22,2 %)	2 (11,2 %)	—
Всего Total		3	10	2	3

Таблица 2. Локализация первичной опухоли

Table 2. Primary tumour localization

Локализация первичной опухоли Primary tumour localization	Количество пациентов Number of patients
Прямая кишка Rectum	2 (20 %)
Ректосигмоидный отдел Rectosigmoid	4 (40 %)
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	2 (20 %)
Нисходящая ободочная кишка Descending colon	1 (10 %)
Печеночный изгиб ободочной кишки Hepatic colonic flexure	1 (10 %)

Таблица 3. Объем хирургического лечения первичной опухоли

Table 3. Surgical treatment of the primary tumour

Локализация первичной опухоли Primary tumour localization	Объем оперативного вмешательства Surgical treatment of the primary tumour
Прямая кишка Rectum	Передняя резекция прямой кишки Anterior rectum resection
Ректосигмоидный отдел Rectosigmoid	Передняя резекция прямой кишки Anterior rectum resection
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	Резекция сигмовидной кишки Sigmoidectomy
Нисходящий отдел ободочной кишки Descending colon	Левосторонняя гемиколэктомия Left hemicolectomy
Печеночный изгиб ободочной кишки Hepatic colonic flexure	Субтотальная колэктомия Subtotal colectomy

6) поражение печени — 3 балла по шкале Чайлда — Пью (Child — Pugh);

7) поражение ЦНС;

8) анемия тяжелой степени тяжести.

Всем пациентам на первом этапе комплексного лечения было проведено хирургическое лечение, направленное на удаление первичной опухоли толстой кишки. Объемы хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли представлены в таблице 3.

Все опухоли у данных пациентов резецированы в пределах здоровых тканей. Морфологически у 80 % пациентов выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома, у 20 % — низкодиф-

ференцированная аденокарцинома с муцинозным компонентом. На 2-м этапе комплексного лечения пациентам проводилась системная химиотерапия по различным схемам. Пациенты, у которых выявлено прогрессирование основного онкологического заболевания в виде метастатического поражения печени, и пациенты с изначально генерализованной стадией онкологического процесса были направлены на химиоэмболизацию артерий печени. Данным пациентам выполнить резекцию печени не представлялось возможным из-за близости метастатических очагов к основным сосудистым структурам и множественного билобарного поражения печени. Перед внутриартериальной ХЭ печени

пациентам проводилось дообследование, которое включало в себя: КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием, уровень онкомаркеров (СА 19-9, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин), оценка функционального состояния печени по данным биохимических показателей выраженности цитолитического (АлТ и АсТ) и холестатического синдромов (ГГТП и ЩФ). После тщательной оценки общего статуса, функции печени по шкале Child – Pugh при отсутствии противопоказаний, пациенты направлялись на процедуру ХЭ. Процедура чрескатетерной артериальной химиоэмболизации (transarterialchemoembolization, TACE) проводится в условиях рентген-операционной. На первом этапе с помощью трансфеморального доступа по Сельдингеру выполняют ангиографию чревного ствола, верхней брыжеечной, общей печеночной артерии. После оценки типа артериальной архитектоники печени и особенности васкуляризации метастаза (рис. 1) устанавливают микрокатетер Progreat 2,7 Fr через катетер CobraC1 в собственную печеночную артерию. После чего по катетеру вводят микросферы Biosphere 50–100  $\mu\text{m}$  – 25 mg, насыщенные Доксорубицином 50 мг, до полной остановки кровотока по артериям, питающим опухоль (рис. 2).

## Результаты

В раннем послеоперационном периоде оценивались показатели клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, гематокрит), биохимический анализ крови (общий билирубин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ), также выполняли УЗИ печени. Выраженных явлений системной токсичности, печеночной и почечной недостаточ-

ности выявлено не было. Эффект от проведенной внутриартериальной химиоэмболизации печени оценивали через 1, 3, 6 и 12 месяцев – выполняли компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением (100,0 мл омнипака), оценивались показатели онкомаркеров СА 19-9, РЭА, АФП.

Через месяц после проведения ХЭ у 30 % пациентов отмечено увеличение метастатических очагов печени в размерах до +0,3 см, в связи с чем пациентам была проведена повторная ХЭ. У 50 % пациентов размеры очагов в печени не изменились, новых очагов не выявлено, пациентам рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение. У 20 % пациентов отмечено уменьшение метастатических очагов до –0,2 см.

При оценке отдаленных результатов через три месяца у 30 % пациентов выявлено увеличение в размерах метастазов печени не более чем на 0,2 см, пациентам выполнена повторная ХЭ. В 50 % случаев – полная стабилизация онкологического процесса. У 20 % отмечено дальнейшее уменьшение метастазов в размерах до –0,2 см.

Через шесть месяцев после первичной химиоэмболизации двум пациентам потребовалась повторная ХЭ в связи с увеличением в размерах метастатических очагов, новых очагов обнаружено не было. У двух пациентов выявлены новые очаги в печени, в связи с чем пациенты направлены на проведение курсов системной химиотерапии. У шести пациентов – стабилизация процесса.

Через 12 месяцев у всех пациентов отмечалась стабилизация процесса. Проанализировав результаты от проведенных процедур химиоэмболизации, мы получили частичный ответ по шкале RECIST 1.1 после выполнения 4 процедур ХЭ

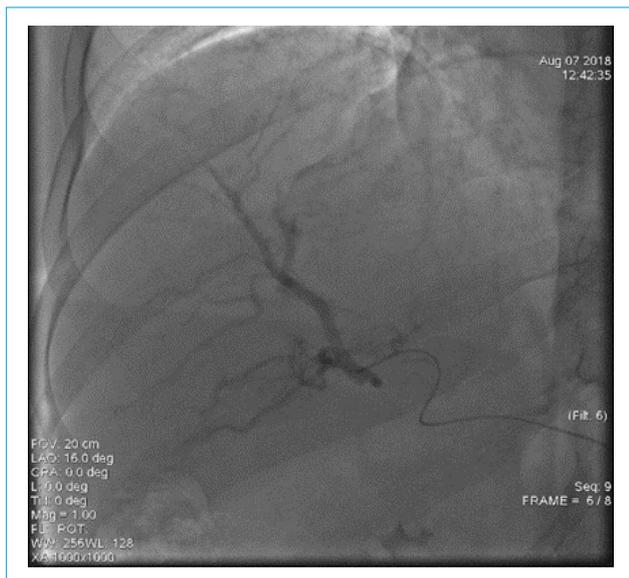


Рис. 1. Пациент И., 67 лет. Ангиограмма общей печеночной артерии

Fig.1. Patient I., 67 years old. An angiogram of the common hepatic artery

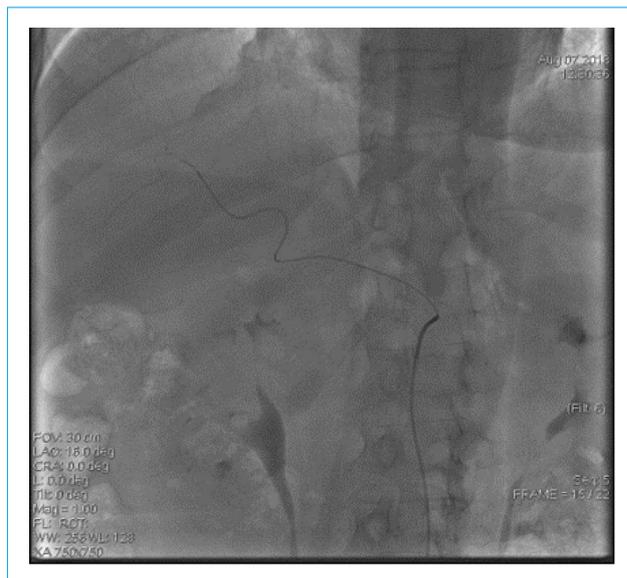


Рис. 2. Пациент И., 67 лет. Ангиограмма общей печеночной артерии, остановка кровотока в артерии

Fig. 2. Patient I., 67 years old. An angiogram of the common hepatic artery, blood flow stop in the artery

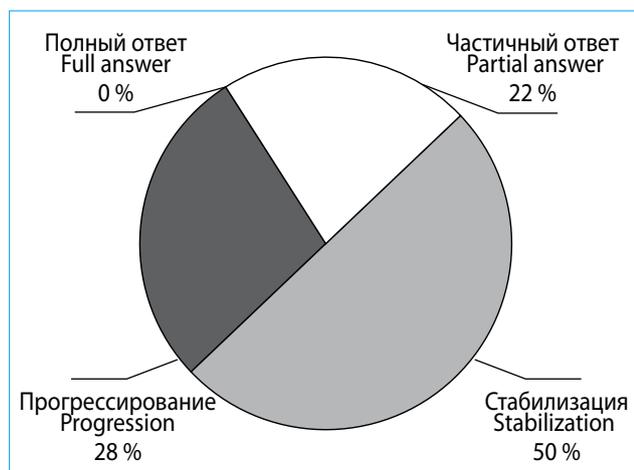


Рис. 3. Оценка эффективности химиоэмболизации

Fig.3. Assessment of the chemoembolization efficacy

(22,2 %), стабилизацию онкологического процесса в печени — 9 процедур ХЭ (50 %), прогрессирование — 5 (27,8 %) (рис. 3).

Помимо клинической оценки полученных результатов, мы провели анализ осложнений, возникших у пациентов после ХЭ. В нашем исследовании все осложнения от проведения ТАХЭ мы разделили на две группы. Первая группа осложнений обусловлена локальным воздействием на паренхиму печени и выражается в виде развития постэмболизационного синдрома (ПЭС). Вторая группа обусловлена внепеченочным введением эмболизата. После проведения ХЭ у всех пациентов отмечался ПЭС в виде болевого синдрома различной интенсивности. Слабовыраженный болевой синдром требовал медикаментозного лечения — полностью купировался однократной внутримышечной инъекцией препаратом группы НПВС. Умеренно выраженный болевой синдром длился до трех суток, усиливался в ночное время, эффективно купировался ежедневными однократными внутримышечными инъекциями препаратами группы НПВС. Выраженный болевой синдром сохранялся у пациентов до семи суток. В первые трое суток у таких пациентов применение препаратов группы НПВС оказалось неэффективным — болевой синдром полностью не купировался или купировался на непродолжительное время. Положительный эффект отмечался только после внутримышечного введения препаратов группы опиоидных наркотических анальгетиков. На 4-е сутки после ХЭ болевой синдром стихал и купировался препаратами НПВС. При длительно выраженной интенсивности болевого синдрома сохранялся до одного месяца. В раннем послеоперационном периоде требовалось внутримышечное введение препаратов НПВС с дальнейшим переходом на пероральный прием анальге-

тиков. У всех пациентов боль преимущественно локализовалась в эпигастральной области и усиливалась в ночное время. Вторая группа осложнений ТАХЭ вызвана экстрапеченочным введением эмболизационного материала. У одного из пролеченных нами пациентов эмболизационный материал был введен в пузырную артерию. Через сутки у пациента развилась клиническая картина острого холецистита. Пациенту проведено консервативное лечение с положительным эффектом. Оперативного лечения не потребовалось. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечалась субфебрильная температура (до 37,4 °С). Летальных исходов в течение 12 месяцев после проведения ХЭ не было. Пациенты с прогрессированием заболевания направлены на проведение курсов системной химиотерапии. Летальных исходов в отдаленном периоде наблюдения не было.

## Выводы

Учитывая короткий срок выживаемости пациентов с распространенными формами колоректального рака, для онколога главной задачей является выбрать оптимальный метод лечения для пациента, сдерживающий процесс распространения опухоли и сохраняющий качество жизни пациентов (QLP). В России на сегодняшний день ТАХЭ является экспериментальным методом лечения при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком и не рекомендована к рутинному применению в первой линии терапии, но может быть применима по строго определенным показаниям в специализированных центрах с возможностями эндоваскулярного лечения. Поэтому химиоэмболизация является последним этапом в комплексном лечении распространенных форм колоректального рака, когда другие способы лечения исчерпали себя. Проведенное исследование показывает, что метод ХЭ является эффективным и малотравматичным методом лечения, вызывая минимальные осложнения, которые укладываются в понятие «постэмболический синдром» и могут быть купированы консервативно. Следовательно, у соматически отягощенных пациентов с запущенной стадией колоректального рака появляется шанс на продление жизни. Таким образом, метод внутриартериальной химиоэмболизации в лечении как солитарных, так и множественных метастазов в печени колоректального рака позволяет достигнуть стабилизации и/или регресса онкологического процесса в печени, сохраняя при этом QLP. Тем самым химиоэмболизация является современным, эффективным и малотравматичным методом локального лечения распространенных форм рака толстой кишки.

## Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018:76–79. [The status of cancer treatment for the population of Russia in 2017. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI named after P.A. Gertzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018:76–79 (In Rus.)].
2. *Cunningham D., Atkin W., Lenz H.-J., Lynch H.T., Minsky B., Nordlinger B., Starling N.* Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375(9719):1030–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ООО «АНТИФ», 2011. 260 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: ANTIF LLC, 2011. 260 p. (In Rus.)].
4. *Козлов С.В., Казанов О.И., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С.* Радиочастотная термоабляция при комбинированном лечении больных с билобарными метастазами колоректального рака в печени. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;3(3): 11–7. [Kozlov S.V., Kaganov O.I., Tkachev M.V., Kozlov A.M., Shvets D.S. Radiofrequency thermoablation in the combined treatment of patients with bilobar metastases of colorectal cancer in the liver. *P.A. Gertsen Journal of Oncology*. 2014;3(3):11–7 (In Rus.)].
5. *Coimbra F.J.F., Ribeiro H.S.C., Marques M.C., Herman P., Chojniak R., Kalil A.N. et al.* First Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 1: Pre-treatment evaluation. *Arq Bras. Cir. Dig*. 2015;28:222–30.
6. *Ивануса С.Я., Соловьев И.А., Арутюнян О.А.* Современные подходы к диагностике и лечению больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;7(1):138–43. [Ivanusa S.Y., Soloviev I.A., Arutunian O.A. Current approaches to diagnosis and treatment of the colorectal cancer patients with liver metastatic lesions. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2012;7(1): 138–43 (In Rus.)].
7. *Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin*. 2015;65:87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
8. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Current opinion in oncology*. 2010;22:364–73.
9. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. 217 с. [Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2013, Moscow: MRRC Publishing Group, 2015. 217 p. (In Rus.)]
10. *Загайнов А.С., Расулов Р.И., Шелехов А.В., Зубков Р.А., Дворниченко В.В.* Сочетание химиоэмболизации с резекцией печени и методами локальной деструкции в комплексном лечении колоректального рака. *Acta Bomedica Scientifica*. 2017;3(115):14–7. [Zagaynov A.S., Rasulov R.I., Shelekhov A.V., Zubkov R.A., Dvornichenko V.V. The combination of chemoembolization with liver resection and local destruction methods in the complex treatment of colorectal cancer. *Acta Bomedica Scientifica*. 2017;3(115):14–7 (In Rus.)].
11. *Попов М.В., Аронов М.С., Восканян С.Э., Карпова О.В.* Методика трансартериальной химиоэмболизации при первичных и метастатических опухолях печени. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(4):716–20. [Popov M.V., Aronov M.S., Voskanyan S.E., Karpova O.V. The technique of transarterial chemoembolization in primary and metastatic tumors of the liver. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(4):716–20 (In Rus.)].
12. Frankel T.L., D'Angelica M. I. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014; 109(1): 2–7.
13. *Yamada R., Nakamura K.* Transcatheter arterial embolization therapy. *Nihon Rinsho*. 1982; 40(1): 183–90.
14. *Wang D.S., Louie J.D., Kothary N. et al.* Prophylactic topically applied ice to prevent cutaneous complications of nontarget chemoembolization and radioembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2013;24(4):596–600.
15. *Mao Y.M., Luo Z.Y., Li B. et al.* Prospective study on the survival of HCC patients treated with transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *Asian. Pac. J. Cancer Prev*. 2012;13(3):1039–42.

**Сведения об авторах**

**Стукалова Оксана Юрьевна\*** — врач-колопроктолог колопроктологического (онкологического) отделения НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. Евдокимова.  
Контактная информация: docstukalova@mail.ru;  
127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

**Генс Гелена Петровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.  
Контактная информация: gelena974@gmail.com;  
127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1.

**Шугушев Заурбек Хасанович** — доктор медицинских наук, профессор, главный кардиолог ОАО «РЖД», заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».  
Контактная информация: zaur937@mail.ru;  
129128, г. Москва, ул. Будаевская, д. 2.

**Маслов Вячеслав Валентинович** — кандидат медицинских наук, заведующий колопроктологическим (онкологическим) отделением НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».  
Контактная информация: maslovpro@mail.ru;  
129128, г. Москва, ул. Будаевская, д. 2.

**Чепурной Александр Геннадьевич** — врач — рентген-эндovasкулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».  
Контактная информация: a.g.chepurnoy@gmail.com;  
129128, г. Москва, ул. Будаевская, д. 2.

**Information about the authors**

**Oksana Yu. Stukalova\*** — Coloproctologist, Coloproctology (Oncology) Department, RZHD Central Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko, Post-graduate Student, Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: docstukalova@mail.ru;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

**Gelena P. Gens** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.  
Contact information: gelena974@gmail.com;  
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20/1.

**Zaurbek Kh. Shugushev** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Cardiologist, Departmental Head, Department of Radiosurgical Methods of Diagnosis and Therapy, RZHD Central Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko.  
Contact information: zaur937@mail.ru;  
129128, Moscow, Budayskaya str., 2.

**Vyacheslav V. Maslov** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Coloproctology (Oncology) Department, RZHD Central Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko.  
Contact information: maslovpro@mail.ru;  
129128, Moscow, Budayskaya str., 2.

**Aleksander G. Chepurnoy** — Physician, Radio-endovascular Surgeon, Department of Radiosurgical Methods of Diagnosis and Therapy, RZHD Central Clinical Hospital No. 2 named after N.A. Semashko.  
Contact information: a.g.chepurnoy@gmail.com;  
129128, Moscow, Budayskaya str., 2.

Поступила: 06.09.2019 Принята после доработки: 30.09.2019 Опубликована: 30.10.2019  
Submitted: 06.09.2019 Revised: 30.09.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания?

А.А. Шептулин\*, К.Э. Виноградская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора:** проанализировать данные литературы о взаимоотношениях между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и синдромом раздраженного кишечника (СРК).

**Основные положения.** В настоящее время в опубликованных работах представлены разные точки зрения на взаимоотношения между ВЗК и СРК. Указывается, в частности, на высокую частоту развития ВЗК на фоне СРК, нередкое сохранение СРК-подобных симптомов после достижения ремиссии ВЗК, возможность «наложения» (overlap) одного заболевания на течение другого. Отстаивается концепция о признании ВЗК и СРК разными формами одного и того же заболевания. Предложено также считать СРК-подобные жалобы у больных с ремиссией ВЗК особым заболеванием и именовать его «раздраженным воспалительным кишечным синдромом». Лечение СРК-подобных симптомов у больных ВЗК в стадии ремиссии не разработано.

**Заключение:** проблема о взаимоотношениях между ВЗК и СРК имеет в настоящее время противоречивую трактовку и нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, СРК-подобные симптомы

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника: сочетание двух нозологических форм или разные варианты одного заболевания? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):43–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-43-48>

## Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: Overlap of Two Nosological Forms or Two Variants of the Same Disease?

Arkady A. Sheptulin\*, Kristina E. Vinogradskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim.** To review available literature data on the relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS).

**Key findings.** Current publications on IBD and IBS present different viewpoints on their relationship. Thus, researchers have noted a high incidence of IBD against the background of IBS, frequent persistence of IBS-like symptoms after achieving IBD remission, as well as the possibility of overlapping the diseases. According to literature data, IBD and IBS should be treated as different forms of the same disease. An opinion is expressed that IBS-like complaints in patients with IBD remission should be considered as a separate disease referred to as “irritated inflammatory intestinal syndrome”. Treatment of IBS-like symptoms in patients with IBD remission has thus far not been developed.

**Conclusion.** The problem of the relationship between IBD and IBS is currently controversial, thus requiring further clarification.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, IBS-like symptoms

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E. Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: Overlap of Two Nosological Forms or Two Variants of the Same Disease? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):43–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-43-48>

Многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия, позволили обнаружить некоторую общность клинических проявлений, патофизиологических механизмов, а также морфологических изменений слизистой оболочки тонкой и толстой кишки у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и синдромом раздраженного кишечника (СРК). Она включает в себя сходные клинические симптомы, генетические изменения (например, как при болезни Крона, так и при СРК отмечается ассоциация с полиморфизмом гена TNF-SF15), повышенный уровень депрессии и тревоги, нарушения функционирования оси «головной мозг — кишечник», нарушения состава кишечной микробиоты, воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника (увеличение содержания CD3- и CD25-лимфоцитов, повышение уровня провоспалительных цитокинов), активацию рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора, модулирующую воспалительные процессы в слизистой оболочке кишечника при ВЗК и постинфекционном СРК, и др. [1–5].

Интерес к проблеме взаимоотношения между ВЗК и СРК возрос, в частности, после появления публикаций о высокой частоте развития ВЗК у больных СРК. Ее оценка у большого числа больных СРК (9341 пациент) и лиц контрольной группы (18 578 человек) показала, что частота развития ВЗК на фоне СРК была в 8,6 раза выше по сравнению со здоровыми лицами. При этом временной интервал между возникновением СРК и последующим присоединением ВЗК составил в среднем два года. Особенно высокой оказалась частота обнаружения ВЗК у больных СРК, развившегося после инфекционного гастроэнтерита [6]. Поскольку инфекционный гастроэнтерит является также важным фактором риска возникновения ВЗК, в указанных ситуациях возможно развитие событий по следующей цепочке: инфекционный гастроэнтерит — постинфекционный СРК — ВЗК [7].

Авторы упомянутой выше работы [6] не рассматривают СРК как причину развития ВЗК или как одну из их форм, полагая, что для ответа на этот вопрос требуются дальнейшие исследования. Но, на наш взгляд, нельзя сбрасывать со счетов и самого простого объяснения столь высокой частоты развития ВЗК на фоне СРК: у части больных с ВЗК заболевание на раннем этапе своего существования протекало под «маской» СРК. Такой вариант становится особенно вероятным, когда диагноз СРК устанавливается без углубленного обследования, а лишь на формальном соответствии клинических симптомов «Римским критериям».

С одной стороны, последние «Римские критерии» IV пересмотра (РК IV) признают, что некоторые органические заболевания (включая ВЗК) могут по своей клинической картине соответствовать критериям, необходимым для постановки диагноза СРК. С другой стороны, проведение

колоноскопии (основного метода исследования, позволяющего исключить ВЗК) предусматривается в РК IV лишь при наличии хорошо известных «симптомов тревоги» (примесь крови в стуле, анемия, потеря массы тела и др.), а также лицам старше 45–50 лет при наличии наследственной отягощенности по колоректальному раку, при упорной водянистой диарее, высокой частоте жидкого стула (6–10 дефекаций в сутки), неэффективности эмпирического лечения [8].

Подобный подход, не предполагающий признания диагноза СРК «диагнозом исключения», безусловно, ведет к гипердиагностике данного заболевания. Е.М.М. Quigley [9] также считает, что СРК не является заболеванием, предрасполагающим к развитию ВЗК, а в тех случаях, когда ВЗК возникает на фоне СРК, речь идет об исходно неправильно поставленном диагнозе.

Большое число публикаций было посвящено оценке высокой частоты СРК-подобных (IBS-like, IBS-type) жалоб у больных ВЗК после достижения стойкой ремиссии заболевания. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных ВЗК с эндоскопическими и гистологическими признаками ремиссии СРК-подобные симптомы обнаруживаются в 17,5–59,7 % случаев, что примерно в 3–5 раз превышает соответствующие значения в контрольной группе [10–20]. Метаанализ 13 исследований показал, что СРК-подобные симптомы отмечаются после достижения ремиссии у 35 % больных с ВЗК [21]. Эти симптомы, существенно снижающие качество жизни больных [11, 15, 17], чаще встречаются у женщин [22] при наличии повышенного уровня тревоги, депрессии и соматизации [11, 14–17, 20, 22] и чаще соответствуют диарейному варианту СРК [19].

Возможность сохранения у больных ВЗК в стадии ремиссии СРК-подобных симптомов ставит на повестку дня вопрос об их правильной трактовке. Следует ли рассматривать эти симптомы как проявление истинного СРК (true IBS) и говорить в таких случаях о «наложении» одного заболевания на другое (используемый обычно в подобных ситуациях термин «перекрест» является не совсем точным переводом английского слова overlap) или же здесь необходимо вести речь об особой форме ВЗК? Однозначного мнения по этому вопросу в настоящее время нет [23].

Некоторые авторы обнаружили у больных с ВЗК в стадии ремиссии и СРК-подобными симптомами повышение уровня кальпротектина в кале [11, 13]. Можно согласиться с точкой зрения Е.М.М. Quigley [9], что в этих случаях нужно однозначно говорить об активном течении ВЗК и проводить соответствующую противовоспалительную терапию.

Значительно сложнее прийти к заключению о природе СРК-подобных жалоб у больных с ремиссией СРК и нормальным уровнем кальпротектина. В ряде работ было обнаружено, что у больных ВЗК в стадии ремиссии, имеющих СРК-подобные

симптомы, выявляются патофизиологические факторы, играющие важную роль в развитии СРК. Так, параметры низкоамплитудной пропульсивной активности толстой кишки у больных язвенным колитом в стадии ремиссии оказались сходными с таковыми у больных СРК и были ответственны у части пациентов за возникновение болей в животе и кишечных расстройств [24].

При изучении висцеральной чувствительности прямой кишки к растяжению у детей и подростков с болезнью Крона в стадии ремиссии, но отмечавших болевые ощущения в животе, было установлено, что показатели ректальной сенсорной устойчивости при применении баростата были у них достоверно ниже, чем у здоровых, и соответствовали таковым у детей и подростков с функциональными кишечными расстройствами (в том числе СРК) [25]. Повышению висцеральной чувствительности у больных язвенным колитом в стадии ремиссии с СРК-подобными симптомами, подтвержденному с помощью баростата, может способствовать увеличение содержания у таких пациентов тучных клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки, которое коррелировало со снижением устойчивости прямой кишки к растяжению [26]. Плотность ванилоидных рецепторов I типа (TRPV1), играющих важную роль в формировании висцеральной гиперчувствительности, оказалась у больных ВЗК в стадии ремиссии, имевших СРК-подобные симптомы, в пять раз выше, чем у пациентов, не предъявлявших жалобы, и коррелировала с выраженностью болевых ощущений [27].

В настоящее время в патогенезе диарейного варианта СРК существенное место отводится повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Определение суточной экскреции с мочой этилендиаминтетрауксусной кислоты, меченной изотопами хрома ( $^{51}\text{CrEDTA}$ ), показало, что у больных язвенным колитом в стадии ремиссии, как и у пациентов с СРК, отмечается повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника [28].

По мнению ряда авторов, наличие при СРК минимально выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, ассоциированных с повышением проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки и коррелирующих с интенсивностью болевого синдрома, дает основание отнести СРК и ВЗК к одному и тому же заболеванию (a single disease paradigm). СРК и ВЗК образуют здесь континуум, располагаясь на разных концах единого спектра [1, 3, 29, 30]. Поэтому краеугольным камнем лечения таких больных должен быть пересмотр тактики проводимой противовоспалительной терапии [30]. Следуя такому подходу, можно было бы ожидать высокую эффективность применяемых при ВЗК противовоспалительных препаратов (в частности, месалазина). Однако результаты применения месалазина при лечении СРК оказались противоречивыми. В литературе

приводятся данные как о его высокой эффективности [31], частичном эффекте (лишь у определенной подгруппы больных) [32], так и об отсутствии каких-либо различий в результатах применения при СРК месалазина и плацебо [33].

Ряд известных гастроэнтерологов придерживаются другой точки зрения и рассматривают СРК-подобные жалобы, сохраняющиеся у больных с ВЗК в стадии ремиссии, как проявление истинного СРК, «наложившегося» (overlap) на течение ВЗК [2, 34–36]. При этом R.C. Spiller [34] подчеркивает, что «воспаление» слизистой оболочки при СРК (автор берет термин воспаление в кавычки) в количественном отношении гораздо менее выражено, чем при ВЗК, и имеет другую природу. В свою очередь, M.D. Long и D.A. Drossman [35] считают, что развитие СРК у больных ВЗК в стадии ремиссии следует рассматривать через призму биопсихосоциальной модели, предполагающей взаимодействие центральных и периферических факторов, обуславливающих возникновение симптомов как ВЗК, так и СРК.

Сторонники признания СРК-подобных симптомов, сохраняющихся у больных ВЗК в стадии ремиссии, проявлением «истинного» СРК подчеркивают необходимость изменения в таких случаях подходов к лечению. Так, J. Meng et al. [37] пишут, что при наличии у больных ВЗК в стадии ремиссии СРК-подобных симптомов «врачи нередко испытывают искушение увеличить дозы назначаемых им противовоспалительных препаратов в надежде достичь улучшения. Такая стратегия часто бывает обречена на неудачу и может привести к побочным эффектам». При отсутствии признаков воспалительной активности авторы рекомендуют рассматривать этих пациентов как больных с сочетанием ВЗК и СРК и назначать им соответствующее лечение: диету, трициклические антидепрессанты, психотерапию.

Наконец, существует точка зрения, что в связи с недостаточной изученностью патогенеза СРК-подобных симптомов у больных ВЗК эти симптомы должны быть выделены в самостоятельную нозологическую форму [9, 38]. E.M.M. Quigley [9] полагает, что все сложности оценки СРК-подобных симптомов у больных с ВЗК в стадии ремиссии связаны с «ограниченным репертуаром» клинических симптомов, одинаковых при обоих заболеваниях, что, по его словам, служит «основным фактором явного замешательства, околдовавшего эту область». По мнению E.M.M. Quigley, патогенетические механизмы возникновения СРК-подобных симптомов, триггерами которых служит ВЗК, отличаются от таковых при «чистом» СРК. Для обозначения указанных симптомов он предложит термин «раздраженный воспалительный кишечный синдром» (irritable inflammatory bowel syndrome), считая, что воспаление слизистой оболочки кишечника, имеющееся при ВЗК, воздействует на ось «головной мозг — кишечник»

и вызывает нарушение ее функционирования, ведущее к расстройствам моторики кишечника и висцеральной чувствительности.

Говоря о лечении СРК-подобных симптомов у больных ВЗК в стадии ремиссии, следует сказать, что оно в настоящее время не разработано вообще. Имеются единичные исследования об эффективности диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (low FODMAP diet) [39], трициклических антидепрессантов [40], методов альтернативной медицины [41].

Оценивая исследования, посвященные анализу СРК-подобных жалоб у больных с ВЗК в стадии ремиссии, можно прийти к заключению, что подавляющее большинство из них содержат серьезные методологические изъяны. Хорошо известно, что диагноз СРК должен являться «диагнозом исключения», поскольку жалобы, отмечающиеся у таких больных, не являются специфичными и под маской СРК способны протекать самые различные заболевания [42]. Можно полностью согласиться с известным американским гастроэнтерологом М. Camilleri [43], что при наличии у больных ВЗК в стадии ремиссии СРК-подобных жалоб, прежде чем говорить о правомерности диагноза СРК, необходимо обязательно исключить заболевания, протекающие со сходной клинической симптоматикой (нарушение всасывание желчных кислот, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, целиакию и др.), и только после этого говорить о возможности существования СРК у больных ВЗК в стадии ремиссии. Авторы приведенных

выше работ преследовали лишь цель доказать отсутствие обострения ВЗК и дифференциально-диагностический поиск в отношении других заболеваний не проводили.

Пролить свет на происхождение СРК-подобных симптомов при ВЗК в стадии ремиссии помогли бы сравнительные исследования эффективности применения препаратов, обычно назначаемых при СРК (спазмолитики, трициклические антидепрессанты и др.) и ВЗК (месалазин), где в качестве основной группы служили бы больные с ВЗК в стадии ремиссии, имеющие СРК-подобные жалобы, а в качестве контрольной — пациенты с изолированно протекающим подтвержденным диагнозом СРК.

Например, эффективность месалазина в группе больных ВЗК с СРК-подобными жалобами и его неэффективность у больных с изолированно протекающим СРК дали бы основания говорить о ведущей роли воспаления в генезе СРК-подобных жалоб. Отсутствие эффекта месалазина у больных ВЗК в стадии ремиссии, имеющих СРК-подобные жалобы, и, наоборот, высокая эффективность у них трициклических антидепрессантов позволили бы отвести ведущую роль в происхождении СРК-подобных жалоб у таких пациентов нарушению взаимодействия оси «головной мозг — кишечник».

Подобные исследования пока еще предстоит провести. Возможно, что результаты, которые будут получены, покажут неоднородность пациентов с ВЗК в стадии ремиссии и преобладание у разных больных различных патофизиологических факторов, вызывающих СРК-подобные симптомы.

### Литература / References

- Mearin F., Perello A., Balboa A. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection? *Gastroenterol. Hepatol.* 2009;32(5):364–72.
- Barbara G., Cremon C., Stanghellini V. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: similarities and differences. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014;30(4):352–8.
- Rani R.A., Ali R.A.R., Lee Y.Y. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease overlap syndrome: piece of the puzzle are falling into place. *Intest. Res.* 2016;14(4):297–304.
- Kiank C., Tache Y., Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious IBS: role of corticotrophin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):41–8.
- Noor S.O., Ridgway K., Scovell L. et al. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:134.
- Porter C.K., Cash B.D., Pimentel M. et al. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:55. DOI: 10.1186/1471-230X-12-55
- Ishihara S., Aziz M., Oshima N. et al. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: infectious gastroenteritis-related disorders? *Clin. J. Gastroenterol.* 2009;2(1):9–16.
- Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel disorders. In: Rome IV Functional gastrointestinal disorders — disorders of gut-brain interaction (Ed. Drossman D. et al.). Rome Foundation. 2016;967–1057.
- Quigley E.M.M. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye. *Ther Adv. Gastroenterol.* 2016;9(2):199–212.
- Ansari R., Attari F., Razjouyan H. et al. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur. J. Gastroenterol.* 2008;20(1):46–50.
- Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J. Gastroenterol.* 2010;105(8):1789–94.
- Piche T., Ducrotte P., Sabate J.M. et al. Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010;22(6):626–e174.
- Jelsnes-Jorgensen L., Bernklev T., Moum B. Calprotectin is a useful tool in distinguishing coexisting irritable bowel-like symptoms from that of occult inflammation among inflammatory bowel disease patients in remission. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013;620707. DOI: 10/1155/2013/620707
- Kim E.S., Cho K.B., Park K.S. et al. Predictive factors on impaired quality of life in Korean patients with inactive inflammatory bowel disease: association with functional gastrointestinal disorders and mood disorders. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013;47(4):38–44.
- Tomita T., Kato Y., Takimoto M. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-like symptoms in Japanese patients with inactive inflammatory bowel disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016;22(4):661–9.

16. Abdalla M., Sandler R.S., Kappelman M.D. et al. Prevalence and impact of inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome on patient-reported outcomes in CCFPA partner. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23(2):325–31.
17. Gracie D.J., Williams C.J., Sood R. et al. Negative effects on psychological health and quality of life of genuine irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15(3):376–84.
18. Henriksen M., Holvik M.L., Jelsness-Jorgensen L.P. et al. Irritable bowel-like symptoms in ulcerative colitis are as common in patients in deep remission as in inflammation: results from a population-based study [the IBSEN study]. *J. Crohns Colitis.* 2018;12(4):389–93.
19. Hoekman D.R., Zeevenhooven, D'Haens G.R., Benninga M.A. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in inflammatory bowel disease patients in remission. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;29(9):1086–90.
20. Perera L.P., Radigan M., Guilday C. et al. Presence of irritable bowel syndrome in quiescent inflammatory bowel disease is associated with high rate of anxiety and depression. *Dig. Dis. Sci.* 2019. doi: 10.1007/s10620-019-06488-8.
21. Halpin S.J., Ford A.C. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(10):1474–82.
22. Berrill J.W., Green J.T., Hood K., Campbell A.R. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38(1):44–51.
23. Погромов А.П., Тащян О.В., Мнацаканян М.Г., Дюкова Г.М. Спорные вопросы патогенеза и диагностики синдрома раздраженного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника с СРК-подобными симптомами. *Клин мед* 2016;94(10):77–82. [Pogromov A.P., Tashchyan O.V., Mnatsakanyan M.G., Dyukova G.M. Controversial issues in the pathogenesis and diagnosis of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease with IBS-like symptoms. *Clin. Med.* 2016;94(10):77–82 (In Rus.)].
24. Bassotti G., Villanacci V., Castellani D. et al. Colonic propulsive and postprandial motor activity in patients with ulcerative colitis in remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(5):507–10.
25. Faure C., Giguere L. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14(11):1569–74.
26. Van Hoboken E.A., Thijssen A.Y., Verhaaren R. et al. Symptoms in patients with ulcerative colitis in remission are associated with visceral hypersensitivity and mast cell activity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011;46(7–8):981–7.
27. Akbar A., Yiangou Y., Facer P. et al. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with and without abdominal pain. *Gut.* 2010;(59):767–74.
28. Gece K., Roka R., Sera T. et al. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion.* 2012;85(1):40–6.
29. Bercik P., Verdu E.F., Collins S.M. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2005;34(2):235–45.
30. Vivinus-Nebot M., Frin-Mathy G., Bziueche H. et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low grade inflammation. *Gut.* 2014;63(5):744–52.
31. Bafutto M., Almeida J.R., Leite N.V. et al. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with mesalazine and/or *Saccharomyces boulardii*. *Arq. Gastroenterol.* 2013;50(4):304–9.
32. Barbara G., Cremin C., Anese V. et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut.* 2016;65(1):62–90.
33. Lam C., Tan W., Leighton M. et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomized placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhea (IBS-D). *Gut.* 2016;65(1):91–9.
34. Spiller R.C. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig. Dis.* 2009;27(suppl.1):48–54.
35. Long M.D., Drossman D.A. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: A challenge to the functional-organic dichotomy. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(8):1796–8.
36. Spiller R., Major G. IBS and IBD – separate entities or on a spectrum? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13(10):613–21.
37. Meng J., Agrawal A., Whorwell P.J. Refractory inflammatory bowel disease – could it be an irritable bowel? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10(1):58–61.
38. Oh J.H. Irritable inflammatory bowel syndrome as a distinct disease entity. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016;22(4):545–6.
39. Geary R.B., Irving P.M., Barrett J.S. et al. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAP) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease – a pilot study. *J. Crohns Colitis.* 2009;3(1):8–14.
40. Iskandar H.N., Cassell B., Canuri N. et al. Tricyclic antidepressants for management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014;48:423–9.
41. Piche T., Pishvaie D., Torouvaziam D. et al. Osteopathy decreases the severity of IBS-like symptoms associated with Crohn's disease in patients in remission. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;26(12):1392–8.
42. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Головенко А.О., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K., Belousova Ye.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Grigoryev Ye.G., Kostenko N.V., Lapina T.L., Loranckaya I.D., Lyashenko O.S., Maev I.V., Poluektova Ye.A., Rumyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Trukhmanov A.S., Fomenko O.Yu., Khalif I.L., Chashkova E.Yu., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Yanovoy V.V. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Ros. z gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2017;27(5):76–93 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
43. Camilleri M. Managing symptoms of irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel syndrome. *Gut.* 2011;60(4):425–8.

### Сведения об авторах

**Шептулин Аркадий Александрович\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1.

**Виноградская Кристина Эдуардовна** — студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Information about the authors

**Arkady A. Sheptulin\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics, Medical faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, building 1.

**Kristina E. Vinogradskaya** — Student, General Medicine Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Поступила: 25.03.2019 Принята после доработки: 29.04.2019 Опубликовано: 30.10.2019  
Submitted: 25.03.2019 Revised: 29.04.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Инвагинация приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка после панкреатодуоденальной резекции

Г.В. Балицкий\*, В.М. Легостаев, Т.В. Зема

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

**Цель:** демонстрация редкого клинического наблюдения инвагинации приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка после панкреатодуоденальной резекции.

**Основное содержание:** пациент 69 лет обратился с жалобами на приступообразные боли в животе, тошноту, рвоту, не приносящую облегчения, эпизод появления черного стула спустя 7 лет после панкреатодуоденальной резекции по поводу рака головки поджелудочной железы и 3 года спустя после реконструктивной операции с выполнением холедохоэнтероанастомоза. Выявлена инвагинация приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка. Произведена мобилизация и резекция фрагмента тощей кишки с зоной инвагинации с последующим ушиванием дистального конца кишки.

**Заключение.** Инвагинация тонкой кишки после операций на органах брюшной полости встречается в 1–5% наблюдений. Данный случай инвагинации слепого конца приводящей петли в культю желудка через гастроэнтероанастомоз вызвал у пациента острый синдром приводящей петли. В отечественной и зарубежной литературе подобных опубликованных случаев не найдено.

**Ключевые слова:** инвагинация, приводящая петля, культя желудка, панкреатодуоденальная резекция, эзофагогастроэнтероскопия

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Балицкий Г.В., Легостаев В.М., Зема Т.В. Инвагинация приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка после панкреатодуоденальной резекции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):49–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-49-52>

## Invagination of the Adductor Loop of the Small Intestine into the Lumen of the Gastric Stump after Pancreatoduodenal Resection

Gennady V. Balitsky\*, Vladislav M. Legostaev, Tatiana V. Zema

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

**Aim.** To present a rare clinical observation of invagination of the adductor loop of the small intestine into the lumen of the gastric stump after pancreatoduodenal resection.

**Results.** A 69-year-old patient complained of paroxysmal abdominal pain, nausea, vomiting without relief. The patient also reported an episode of black stools 7 years after pancreatoduodenal resection for pancreatic head cancer and 3 years after reconstructive surgery by performing choledochenteroanastomosis. The invagination of the adductor loop of the small intestine into the lumen of the gastric stump was identified. The mobilization and resection of a fragment of the jejunum with an invagination zone was performed followed by suturing of the distal end of the intestine.

**Conclusions.** Small bowel invagination after abdominal surgery occurs in 1–5% of cases. This case of invagination of the blind end of the adductor loop into the gastric stump through gastroenteroanastomosis caused an acute adductor loop syndrome in the patient. No similar cases have been reported in Russian and foreign publications.

**Keywords:** invagination, adductor loop, gastric stump, pancreatoduodenal resection, esophagogastroduodenoscopy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Balitsky G.V., Legostaev V.M., Zema T.V. Invagination of the Adductor Loop of the Small Intestine into the Lumen of the Gastric Stump after Pancreatoduodenal Resection. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):49–52. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-49-52>

Инвагинация определяется как внедрение дистального участка кишки в проксимальном направлении, при этом сдавление кишечной стенки, а также брыжейки между внутренним и средним цилиндрами инвагината [1–4]. Инвагинация тонкой кишки у взрослых встречается редко. В структуре наблюдаемых случаев механической кишечной непроходимости инвагинация тонкой кишки составляет 15% [5]. Механизм инвагинации до конца не ясен. Среди причин ее возникновения описываются полипы, расстройства кровоснабжения отдельных участков кишки, первичные и метастатические опухоли тонкой кишки, дивертикул Меккеля [6–9]. В ряде наблюдений причина нарушения перистальтики тонкой кишки не может быть установлена. При этом возможно говорить о «первичной инвагинации», которая встречается в 8–20% всех случаев инвагинации кишки [10, 11]. Клиническая картина инвагинации часто соответствует симптомам кишечной не-

проходимости, однако у пациентов со спаечным процессом в брюшной полости после оперативных вмешательств диагностика крайне затруднительна. Классическая триада (схваткообразная боль, стул с кровью «малиновое желе» и пальпируемая опухоль — инвагинат), описанная в клинической картине инвагинации у детей, у взрослых практически не встречается [7, 12].

Цель данной статьи — демонстрация редкого клинического наблюдения инвагинации приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка после панкреатодуоденальной резекции.

В 2015 году в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт поступил пациент 69 лет с жалобами на приступообразные боли в животе, тошноту, рвоту не приносящую облегчения, эпизод появления черного стула.

Из анамнеза известно, что в 2008 году пациент перенес панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) по поводу рака головки поджелудочной железы. На рисунке 1 схематично представлены выполненные гастроэнтеро-, и холецистоэнтероанастомоз, также панкреатико-энтероанастомоз с выведением дренажа вирсунгова протока в правое межреберье через торцевую энтеростому на конце приводящей петли.

Через 3 месяца панкреатический дренаж был удален и конец приводящей петли наглухо ушит.

В 2012 году у пациента появилась механическая желтуха за счет стриктуры холецистоэнтероанастомоза. Была выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия под рентген контролем, а в декабре сделана реконструктивная операция, выполнен холедохоэнтероанастомоз.

После удаления панкреатического дренажа остался длинный слепой конец приводящей петли, который под действием перистальтики постепенно инвагинировал в проксимальный участок и затем в просвет культи желудка (рис. 2).

При ЭГДС (см. рис. 3) через анастомоз в просвет желудка пролабирует слепой отрезок тонкой

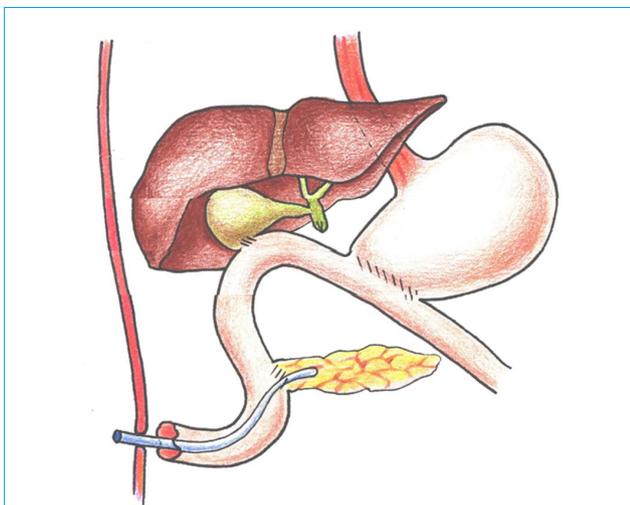


Рис. 1. Схема операции, проведенной пациенту по поводу рака головки поджелудочной железы  
Fig. 1. Scheme of pancreatic head cancer operation

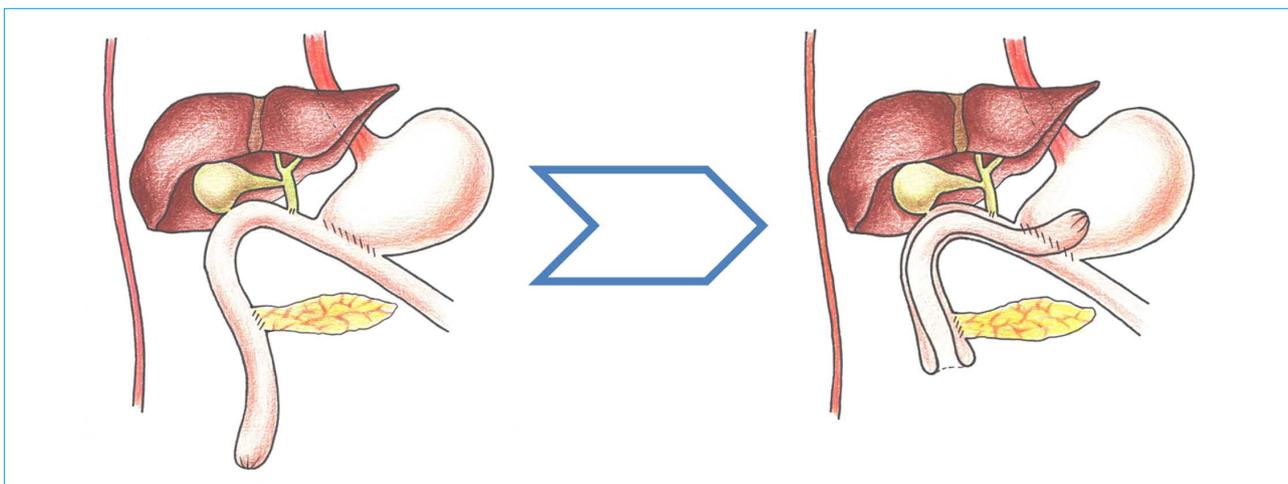


Рис. 2. Схема формирования инвагинации приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка  
Fig. 2. Scheme of forming an invagination of the adductor loop of the small intestine into the lumen of the gastric stump

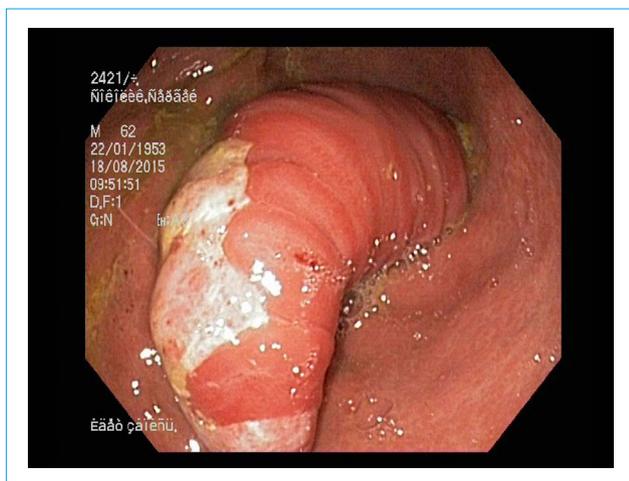


Рис. 3. Эндоскопическая картина: инвагинат приводящей петли тонкой кишки в просвет культи желудка

Fig. 3. Endoscopic picture: the invagination of the adductor loop of the small intestine into the lumen of the gastric stump

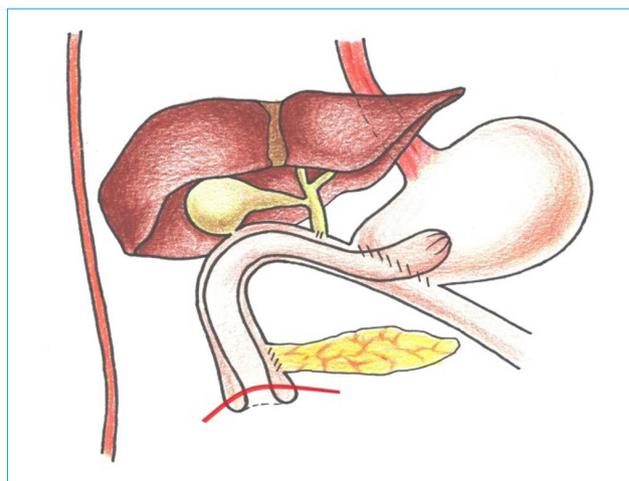


Рис. 4. Резекция фрагмента тощей кишки с зоной инвагинации с последующим ушиванием дистального конца кишки. Схематично зона резекции обозначена на рисунке красной линией

Fig. 4. Resection of a fragment of the jejunum with an invagination zone followed by suturing of the distal end of the intestine. Resection zone is designated schematically by a red line

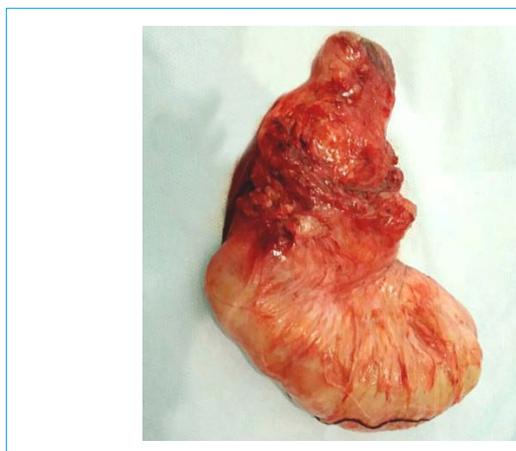


Рис. 5. Операционный макропрепарат

Fig. 5. Surgical macropreparation



кишки с ярко гиперемированной эрозированной поверхностью, длиной около 6 см. Инвагинат вывернут слизистой оболочкой в просвет желудка. При инструментальной пальпации — эластической консистенции, контактно кровоточит.

На КТ брюшной полости определялось состояние после ПДР без признаков рецидива рака, утолщенные петли тощей кишки.

При лапаротомии был подтвержден диагноз инвагинации приводящей петли гастроэнтероанастомоза на протяжении до 10 см. Произведена мобилизация и резекция фрагмента тощей кишки с зоной инвагинации с последующим ушиванием дистального конца кишки (см. рис. 4, 5).

Результат гистологического исследования операционного материала: выраженное хроническое воспаление.

### Заключение

Инвагинация тонкой кишки после операций на органах брюшной полости встречается в 1–5% наблюдений [8, 9]. Данный случай инвагинации слепого конца приводящей петли в культю желудка через гастроэнтероанастомоз вызвал у пациента острый синдром приводящей петли. В отечественной и зарубежной литературе подобных опубликованных случаев не найдено.

**Литература / References**

1. *Норенберг-Чарквиани А.В.* Острая кишечная непроходимость. М.: Медицина, 1969. 375 с. [*Norenberg-Charkviani A.V.* Acute intestinal obstruction. Moscow: Medicine, 1969. 375 p. (In Rus.)].
2. *Петров В.П., Ерюхин И.А.* Кишечная непроходимость. М.: Медицина, 1989. 287 с. [*Petrov V.P., Eryukhin I.A.* Intestinal obstruction. Moscow: Medicine, 1989. 287 p. (In Rus.)].
3. *Синенченко Г.И., Курьгин А.А., Багненко С.Ф. (ред.)*. Хирургия острого живота. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. 511 с. [*Sinenchenko G.I., Kurygin A.A., Bagnenko S.F. (ed.)*. Surgery of acute abdomen. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2009. 511 p. (In Rus.)].
4. *Zerey M., Sechrist C.W., Kercher K.W., Sing R.F., Matthews B.D., Heniford B.T.* The laparoscopic management of small-bowel obstruction. *Am. J. Surg.* 2007; 194: 6: 882–888.
5. *Шалимов А.А., Саенко В.Ф.* Хирургия пищеварительного тракта. Киев: Здоров'я, 1987. 567 с. [*Shalimov A.A., Saenko V.F.* Digestive tract surgery. Kiev: Zdoroviya, 1987. 567 p. (In Rus.)].
6. *Лебедев А.П.* Инвагинация кишечника. Минск: Беларусь, 1969. 168 с. [*Lebedev A.P.* Intestinal invagination. Minsk: Belarus, 1969. 168 p. (In Rus.)].
7. *Лебедев Н.Н.* Биоритмы пищеварительной системы. М.: Медицина, 1987. 267 с. [*Lebedev N.N.* Digestive system biorhythms. Moscow: Medicine, 1987. 267 p. (In Rus.)].
8. *Mouaqit O., Hasnai H., Chbani L., Benjelloun B., El Bouhaddouti H., Ibn E.I., Majdoub K., Toughrai I., Laalim S.A., Oussaden A., Maazaz K., Amarti A., Taleb K.A.* Adult intussusceptions caused by a lipoma in the jejunum: report of a case and review of the literature. *World J. Em. Surg.* 2012;7(1):28.
9. *Weilbaecher D., Bolin J.A., Hearn D., Ogden W.* Intussusception in adults. Review of 160 cases. *Am. J. Surg.* 1971;121(5):531–5.
10. *Marinis A., Yiallourou A., Samanides L., Dafnios N., Anastasopoulos G., Vassiliou I., Theodosopoulos T.* Intussusception of the bowel in adults: a review. *World. J. Gastroenterol.* 2009;15(4):407–11.
11. *Moreno E.A., Cickman P., Azar R., Feliu L., Nari G.A.* Intestinal intussusception in adults: Tomographic findings and report of two cases. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2013;43(2):126–9.
12. *Ongon P.A., Kijjambu S.C.* Adult intussusception: a continuously unveiling clinical complex illustrating both acute (emergency) and chronic disease management. *OA Em. Med.* 2013;1(1):3.

**Сведения об авторах**

**Балицкий Геннадий Вадимович\*** — врач-эндоскопист отделения внутрисветной эндоскопической диагностики, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: g.balitsky@yandex.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5148-870X>

**Легостаев Владислав Михайлович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением внутрисветной эндоскопической диагностики, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: legostaev\_vladis@mail.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-1179>

**Зема Татьяна Владимировна** — врач-эндоскопист отделения внутрисветной эндоскопической диагностики, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tklimko@rambler.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63.

**Information about the authors**

**Gennady V. Balitsky\*** — Endoscopist, Department of Intraluminal Endoscopic Diagnostics, Rostov Research Institute of Oncology.

Contact information: g.balitsky@yandex.ru; 344037, Rostov-on-Don, 14<sup>th</sup> line str., 63. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5148-870X>

**Vladislav M. Legostaev** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Intraluminal Endoscopic Diagnostics, Rostov Research Institute of Oncology.

Contact information: legostaev\_vladis@mail.ru; 344037, Rostov-on-Don, 14<sup>th</sup> line str., 63. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-1179>

**Tatiana V. Zema** — Endoscopist, Department of Intraluminal Endoscopic Diagnostics, Rostov Research Institute of Oncology.

Contact information: tklimko@rambler.ru; 344037, Rostov-on-Don, 14<sup>th</sup> line str., 63.

Поступила: 27.03.2019 Принята после доработки: 08.06.2019 Опубликовано: 30.10.2019  
Submitted: 27.03.2019 Revised: 08.06.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения)

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>3</sup>, М.Ю. Агапов<sup>4</sup>, Д. Н. Андреев<sup>2</sup>, А.С. Водолеев<sup>5</sup>, М.Ю. Жаркова<sup>1</sup>, М.П. Королев<sup>6</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, А.В. Охлобыстин<sup>1</sup>, Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, А.В. Параскевова<sup>1</sup>, С.С. Пирогов<sup>5</sup>, Е.А. Полуэктова<sup>1</sup>, Д.Е. Румянцева<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, П.В. Царьков<sup>1</sup>, А.А. Шептулин<sup>1\*</sup>, О.С. Шифрин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель представления** методических рекомендаций, предназначенных для врачей первичного звена здравоохранения, — улучшить выявление злокачественных опухолей органов пищеварения на ранней стадии развития, что позволит оптимизировать ближайшие и отдаленные результаты лечения.

**Основное содержание.** В методических рекомендациях выделены разделы, посвященные аденокарциноме пищевода, плоскоклеточному раку пищевода, раку желудка, колоректальному раку, гепатоцеллюлярной карциноме и раку внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря, раку поджелудочной железы. Каждый раздел содержит информацию о факторах риска и предраковых заболеваниях, который даст возможность отнести конкретного пациента к группе риска возникновения новообразования органов пищеварения. Представлены особенности, которые позволят по анализу жалоб и анамнеза, данных непосредственного обследования, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований заподозрить онкологическое заболевание органов пищеварения. В каждом разделе представлен алгоритм действий врача при подозрении на аденокарциному пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярную карциному и рак внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря, рак поджелудочной железы.

**Заключение.** Знание факторов риска возникновения новообразований органов пищеварения, их начальных клинических проявлений дает возможность заподозрить наличие онкологического заболевания и наметить четкий план последующих лабораторных и инструментальных исследований, которые будут проведены в специализированных клинических центрах.

**Ключевые слова:** аденокарцинома пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома и рак внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря, рак поджелудочной железы.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С., Жаркова М.Ю., Королев М.П., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Маевская М.В., Охлобыстин А.В., Павлов Ч.С., Параскевова А.В., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Царьков П.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):53–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>

## Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians)

Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>, Igor V. Mayev<sup>2</sup>, Andrey D. Kaprin<sup>3</sup>, Mikhail Yu. Agapov<sup>4</sup>, Dmitry N. Andreyev<sup>2</sup>, Alexander S. Vodoleev<sup>5</sup>, Maria S. Zharkova<sup>1</sup>, Mikhail P. Korolev<sup>6</sup>, Yuri A. Kucheryavii<sup>2</sup>, Tatiana L. Lapina<sup>1</sup>, Marina V. Mayevskaya<sup>1</sup>, Aleksey V. Okhlobystin<sup>1</sup>, Chavdar S. Pavlov<sup>1</sup>, Anna V. Paraskevova<sup>1</sup>, Sergey S. Pirogov<sup>5</sup>, Elena A. Poluektova<sup>1</sup>, Diana V. Romyantseva<sup>1</sup>, Alexander S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Petr V. Tsarkov<sup>1</sup>, Arkady A. Sheptulin<sup>1</sup>, Oleg S. Shifrin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Saint Petersburg City Oncology Clinic, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of “National Medical Research Radiological Center”, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Aim.** The present guidelines intended for primary care physicians are aimed at facilitating early diagnosis of malignant tumours of the digestive system, which can significantly improve the immediate and long-term results of their treatment.

**General provisions.** The guidelines comprise sections devoted to esophageal adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma and extrahepatic bile duct and gall bladder cancer, as well as pancreatic cancer. Each section contains information on risk factors and precancerous diseases, which allows a physician to identify whether a particular patient falls into the risk group of digestive system neoplasms. It is shown how digestive system cancers can be suspected on the basis of patients' complaints and past medical history, as well as data obtained both from a direct examination and laboratory instrumental studies. Each section offers practical algorithms in cases of suspected esophageal adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma and extrahepatic bile duct and gallbladder cancer, as well as pancreatic cancer.

**Conclusion.** The knowledge of clinical manifestations and risk factors in the development of digestive system neoplasms allows a physician to suspect cancer and devise a timely and adequate diagnostic strategy, including laboratory and instrumental studies at specialised clinical centres.

**Keywords:** esophageal adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma and extrahepatic bile duct and gall bladder cancer, pancreatic cancer

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., Zharkova M.Yu., Korolev M.P., Kucheryavii Yu.A., Lapina T.L., Mayevskaya M.V., Okhlobystin A.V., Pavlov Ch.S., Paraskevova A.V., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Romyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Tsarkov P.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):53–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>

Снижение показателей смертности от злокачественных новообразований органов пищеварения в Российской Федерации является важной задачей, стоящей перед здравоохранением нашей страны. Ее решение невозможно без улучшения диагностики и повышения частоты распознавания злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы на ранних стадиях опухолевого процесса, когда лечение может обеспечить наиболее высокие показатели пятилетней выживаемости больных. Критерии раннего рака для опухолей различной локализации неодинаковы, однако во всех случаях такие

новообразования характеризуются неинвазивным ростом, отсутствием местного и отдаленного метастазирования.

Выявление злокачественных новообразований органов пищеварения на ранней стадии невозможно без активного участия врачей первичного звена здравоохранения, к которым прежде всего обращаются такие больные. Поэтому представители «первой линии фронта» борьбы со злокачественными новообразованиями пищеварительной системы должны хорошо знать факторы риска их возникновения, начальные клинические проявления и данные непосредственного обследования

больных, которые в рамках онкологической настороженности позволят им заподозрить наличие онкологического заболевания и наметить четкий план последующих лабораторных и инструментальных исследований, которые будут проведены в специализированных клинических центрах. Предлагаемые методические рекомендации, в под-

готовке которых приняли участие представители различных специальностей (гастроэнтерологи, онкологи, эндоскописты), помогут врачам первичного звена здравоохранения выявить злокачественные опухоли органов пищеварения на ранней стадии развития и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

## 1. АДЕНОКАРЦИНОМА ПИЩЕВОДА

*А.С. Трухманов, С.С. Пирогов, Д.Е. Румянцева*

Актуальность проблемы диагностики и лечения аденокарциномы пищевода (АКП) обусловлена стремительным ростом заболеваемости в развитых странах, а также высокой смертностью пациентов. Рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований, занимая 8-е место в структуре смертности в мире. С 1970-х годов частота АКП увеличилась на 600 %, постепенно опережая частоту плоскоклеточного рака пищевода (ПП) [1]. В Российской Федерации заболеваемость среди мужчин и женщин составляет соответственно 7,6 и 2,4 случая на 100 000 населения. Средняя продолжительность жизни пациентов с АКП составляет менее 1 года, а пятилетняя выживаемость не превышает 18 % [2]. Высокий уровень смертности в значительной степени определяется поздней диагностикой заболевания уже на III–IV стадии опухолевого процесса, в то время как лишь у 1/4 пациентов АКП диагностируется на ранних этапах.

### 1.1. Факторы риска

Основным фактором риска АКП является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая может привести к формированию кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода — пищевода Барретта (ПБ). АКП развивается на фоне ПБ, который повышает риск возникновения опухоли в 30–125 раз по сравнению с общей популяцией. У 0,4–0,6 % пациентов с ПБ ежегодно развивается АКП и дисплазия высокой степени [3].

Кроме того, доказанными факторами риска развития АКП являются мужской пол, возраст, табакокурение, европеоидная раса, ожирение, а также генетические факторы [4].

У мужчин риск возникновения АКП в 6 раз выше по сравнению с женщинами. Курение увеличивает риск АКП в 2,18 раза [5], влияние употребления алкоголя на развитие АКП в настоящее время не доказано. Убедительные данные демонстрируют, что ожирение является достоверным фактором риска АКП. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> риск развития АКП в 2,39 раза выше по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [6]. Кроме того, доказано, что абдоминальное ожирение вне зависимости от ИМТ также ассоциировано с высоким риском возникновения ПБ и АКП [7].

Ряд исследований показывает, что у лиц европеоидной расы риск развития АКП выше, что отчасти может объясняться генетическими факторами [1]. Например, была выявлена ассоциация риска ПБ и АКП с локусами генов *CRTC1*, *BARX1*, *FOXF1*, *FOXP1* и *TBX5* [8].

### 1.2. Жалобы и данные анамнеза

На ранних стадиях заболевания заподозрить АКП очень сложно, так как ее клинические симптомы отсутствуют или являются неспецифическими (общая слабость, быстрая утомляемость, падение работоспособности, снижение аппетита). В группу высокого риска развития АКП входят курящие мужчины с ПБ старше 50 лет с повышенным ИМТ и/или абдоминальным ожирением. При беседе с пациентом, длительно страдающим ГЭРБ и/или ПБ, следует обращать внимание на изменение характера длительно существующей изжоги (уменьшение интенсивности, частоты возникновения). Это должно вызывать особую настороженность и требует проведения эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) с биопсией. Примерно в 40 % случаев ранний рак пищевода протекает бессимптомно.

Симптомом, позволяющим заподозрить у пациента АКП, является дисфагия, возникающая вначале при приеме твердой пищи, а затем и жидкой. 50 % заболевших раком пищевода предъявляют жалобы на боли при глотании, затруднение прохождения пищи [9]. Быстро прогрессирующая дисфагия и уменьшение массы тела, как правило, наблюдаются уже на поздних стадиях заболевания.

Такие симптомы, как регургитация, боль за грудиной, в подложечной области, между лопатками, гнилостный запах изо рта, рвота являются вспомогательными симптомами и также характерны для поздних стадий.

### 1.3. Данные непосредственного обследования

При объективном осмотре пациентов с АКП могут обращать на себя внимание такие признаки, как бледность кожных покровов, падение тургора кожи, уменьшение блеска глаз, кахексия, обложенность языка. Иногда у пациентов с кахексией и значительной анемией могут наблюдаться отеки. Также у некоторых пациентов обнаруживается повышение температуры тела. Однако эти признаки не являются специфическими и могут встречаться

у пациентов со злокачественными заболеваниями других локализаций.

#### 1.4. Результаты лабораторных и инструментальных исследований

У пациентов с изжогой, дисфагией, болью за грудиной, лиц с длительной рефрактерной ГЭРБ, установленным диагнозом ПБ возможно заподозрить АКП при выявлении в клиническом анализе крови признаков анемии, повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Однако эти признаки наблюдаются далеко не всегда.

При проведении рентгеноскопии пищевода с сульфатом бария выявление дефектов наполнения с неровными контурами, деформации и сужения просвета пищевода требует исключения АКП и проведения ЭГДС с биопсией [10]. Любые полиповидные образования, участки гиперплазии и изъязвления в пределах сегмента ПБ — достоверные признаки его малигнизации.

#### 1.5. Алгоритм действий врача при подозрении на аденокарциному пищевода

При подозрении на АКП, особенно на ранней стадии, наиболее информативным методом является ЭГДС с прицельной биопсией. ЭГДС позво-

ляет оценить характер поражения, локализацию, размеры опухоли. Наибольшим преимуществом обладает применение ЭГДС с высоким разрешением (до 1 млн пикселей/дюйм) в комбинации с узкоспектральной эндоскопией (NBI), в том числе с увеличением изображения. При проведении ЭГДС необходима прицельная биопсия с последующим морфологическим исследованием двумя опытными морфологами.

На рисунке 1 представлен алгоритм действий врача при обследовании пациентов с ПБ и подозрением на АКП.

Для подтверждения ранней стадии АКП рекомендуется проведение эндосонографии пищевода, так как с ее помощью можно выявить эндофитно растущую опухоль, оценить глубину инвазии опухоли в стенку пищевода, состояние регионарных лимфатических узлов [11]. Также целесообразно провести рентгеноскопию пищевода с сульфатом бария, позволяющую выявить экзофитно растущие опухоли, оценить степень сужения пищевода и наличие опухолевых свищей [12]. Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и исключения отдаленных метастазов рекомендована компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием [13].

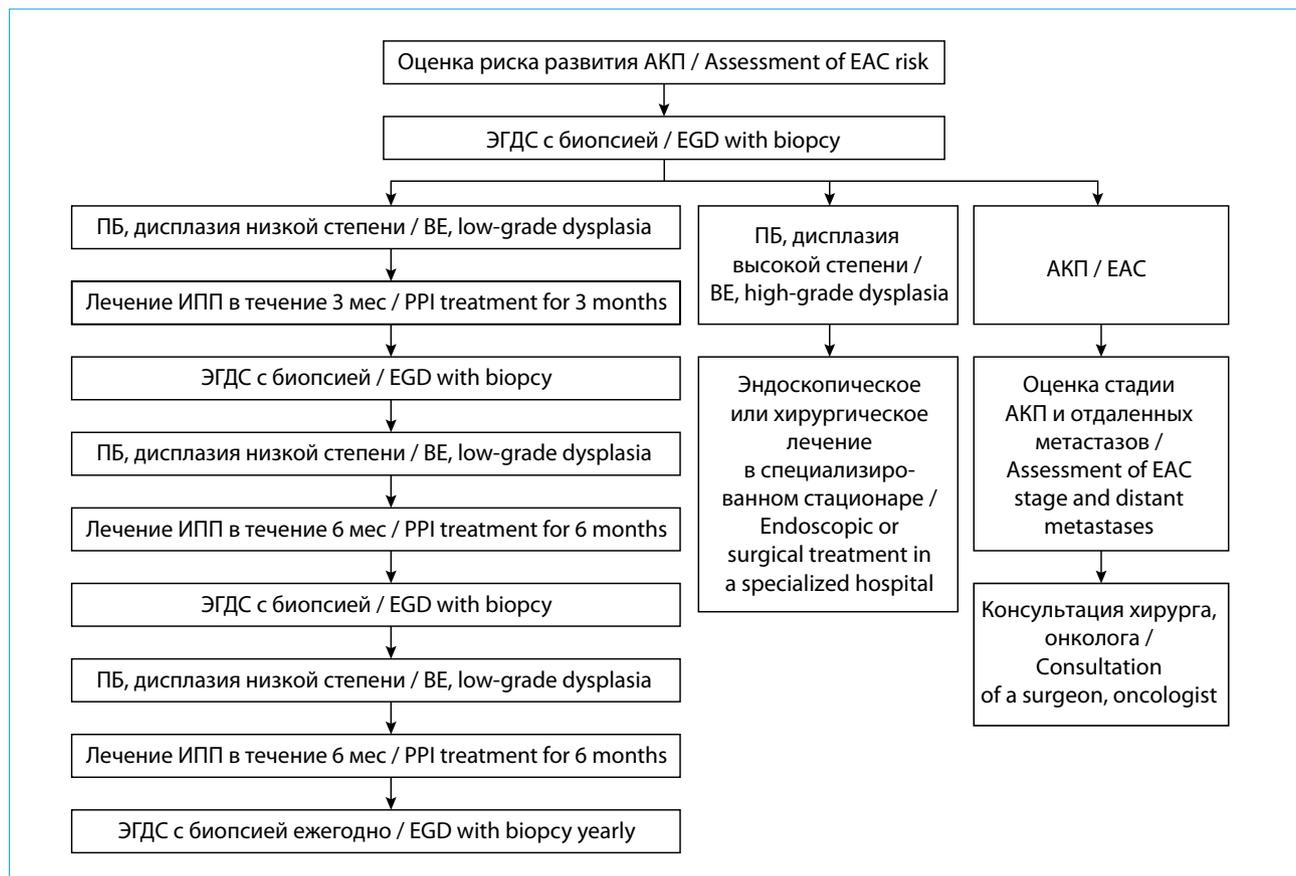


Рис. 1. Алгоритм действий врача при обследовании пациентов с ПБ и подозрением на АКП. ИПП — ингибиторы протонной помпы

Fig. 1. Algorithm for examining patients with Barrett's esophagus (BE) and suspected esophageal adenocarcinoma (EAC). PPI — proton-pump inhibitors

## Литература / References

1. Rubenstein J.H., Shaheen N.J. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(2):302–17.e1.
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013 / N. Howlader, A.M. Noone, M.Krapcho et al. (Eds). — Bethesda, MD: Natl. Cancer Inst., 2016.
3. 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., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rus. journal gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2017;27(4):75–95 (In Rus.)].
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2017;27(2):4–12 [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategies. *Rus. journal gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2017;27(2):4–12 (In Rus.)].
5. Ali R., Barnes I., Cairns B.J. et al. Incidence of gastrointestinal cancers by ethnic group in England, 2001–2007. *Gut*. 2013;62(12):1692–703.
6. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41:1706–18.
7. Singh S., Sharma A.N., Murad M.H. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:1399–412.
8. Levine D.M., Ek W.E., Zhang R. et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat. Genet.* 2013;45:1487–93.
9. Аллахвердиев А.К., Давыдов М.И., Давыдов М.М. и др. Рак пищевода. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. 2018. 32 с. [Allakhverdiev A.K., Davydov M.I., Davydov M.M. et al. Esophageal cancer. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia. 2018. 32 p. (In Rus.)].
10. Lao-Sirieix P., Fitzgerald R.C. Screening for oesophageal cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012;9:278–87.
11. May A., Günter E., Roth F. et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut*. 2004, May;53(5):634–40.
12. Zhang J., Tian D., Lin R. et al. Phase-contrast X-ray CT Imaging of esophagus and esophageal carcinoma. *Sci. Rep.* 2014;4:5332.
13. Ba-Ssalamah A., Zacherl J., Noebauer-Huhmann I.M. et al. Dedicated multi-detector CT of the esophagus: spectrum of diseases. *Abdom. Imaging*. 2009, Jan.–Feb;34(1):3–18.

## 2. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПИЩЕВОДА

**А.С. Трухманов, С.С. Пирогов, А.В. Параскевова**

К предраковым заболеваниям, приводящим к развитию ПРП, относятся ахалазия кардии, дивертикулы пищевода, опухоли головы или шеи, химические и термические ожоги пищевода, ожирение. У 1–2 % пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи при более тщательном обследовании выявляют также рак пищевода.

Развитию ПРП предшествует хроническое раздражение и воспаление слизистой оболочки стенки пищевода. ПРП является быстро прогрессирующим онкологическим заболеванием [1].

### 2.1. Жалобы и данные анамнеза

У пациентов с ранними стадиями ПРП какие-либо клинические проявления (в частности, дисфагия) отсутствуют [2]. Первые симптомы ПРП могут включать в себя общую слабость, снижение массы тела, повышение температуры тела. Жалобы на дисфагию могут появляться только на III–IV стадиях онкологического процесса (36,4 % пациентов). Вначале затрудняется прохождение твердой пищи, затем — полужидкой и в конце концов — жидкости и слюны.

Одной из жалоб является боль в грудной клетке, обычно иррадиирующая в спину. Также возможны диспепсические жалобы, такие как тошнота, рвота, изжога.

При появлении метастазов возможно сдавление возвратного гортанного нерва, что приводит к парезу голосовых связок и осиплости голоса. Плевральный выпот злокачественной природы и мета-

статическое поражение легких способны вызывать одышку. Также могут наблюдаться признаки сдавления верхней полой вены, асцит опухолевой этиологии, боли в костях, обусловленные их метастатическим поражением.

Тщательный сбор жалоб и анамнеза заболевания позволяет на стадии обследования пациента отнести его в группу высокого или низкого риска развития ПРП.

В группу высокого риска развития ПРП включаются мужчины в возрасте от 45 до 70 лет, имеющие наследственную отягощенность по раку пищевода, предъявляющие диспепсические жалобы, особенно сопровождающиеся дисфагией, имеющие в анамнезе злоупотребление алкоголем, курение, перенесшие раньше (10–15 лет назад) термический ожог пищевода, а также пациенты с диагностированными ранее предраковыми заболеваниями (ахалазия кардии и др.), пациенты с анемией и повышением СОЭ.

В группу низкого риска ПРП включаются пациенты моложе 45 лет, без наследственной предрасположенности, имеющие диспепсические жалобы, не сопровождающиеся дисфагией.

### 2.2. Данные непосредственного обследования

При проведении непосредственного обследования пациента с ранними стадиями ПРП никаких изменений выявить не удастся. Обнаружение экзопитных разрастаний, блюдцеобразного очага

или изъязвления с опухолевой инфильтрацией, стенозирующих просвет пищевода, свидетельствует обычно уже о III–IV стадиях опухолевого процесса. Диагностика ранних форм рака пищевода представляет значительные трудности в связи с минимальными изменениями слизистой оболочки пищевода. Последние не определяются при стандартном исследовании с помощью оптического эндоскопа или трактуются как воспалительные. Для подтверждения диагноза необходимо морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода.

### 2.3. Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Ранняя диагностика ПРП [3, 4] предполагает прежде всего проведение — в рамках диспансеризации пациентов — клинического анализа крови. Следует быть настороженными в отношении возможности ПРП при обнаружении у пациентов с дисфагией анемии и повышения СОЭ.

У пациентов с факторами риска развития ПРП и предраковыми заболеваниями основным методом ранней диагностики рака пищевода является выполнение ЭГДС с биопсией пищевода [4, 5], которая позволяет непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию, макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования.

Также одним из основных методов диагностики рака пищевода является рентгенологическое исследование пищевода с взвесью сульфата бария [6] при сужении просвета пищевода и сложности проведения эндоскопического исследования.

Подозрение на рак пищевода возникает при выявлении сужения просвета пищевода по данным его рентгенологического или эндоскопического исследования. Выделяются экзофитные, эндофитные

и смешанные формы роста рака пищевода. Среди последних прогностически неблагоприятное значение имеют язвенно-инфильтративная и стенозирующая формы.

### 2.4. Алгоритм действий врача при подозрении на плоскоклеточный рак пищевода

На рисунке 2 представлен алгоритм действий врача при подозрении на ПРП.

Прежде всего оценивается наличие у пациента факторов риска развития ПРП и предраковых заболеваний, на основании чего определяется, в какую группу риска (высокого или низкого) попадает пациент (см. раздел 2.1). Если пациент оказывается в группе высокого риска развития ПРП, ему в обязательном порядке выполняется ЭГДС. С целью диагностики ПРП на ранней (0–I) стадии опухолевого процесса выполняют узкоспектральную эндоскопию (NBI), хромоэндоскопию (ЭГДС с окрашиванием слизистой оболочки желудка индигокармином) и эндоскопию с увеличением [7]. Морфологический материал, полученный при прицельной биопсии, исследуется двумя морфологами.

Для более точной предоперационной оценки стадии опухолевого процесса и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов. Для исключения регионарного и отдаленного метастазирования при ПРП проводится ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. КТ выполняется для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и исключения отдаленных метастазов. Если при КТ метастазы не обнаруживаются, следует провести эндоскопическую ультрасонографию пищевода [5] для определения глубины прорастания опухоли в стенку пищевода и степени

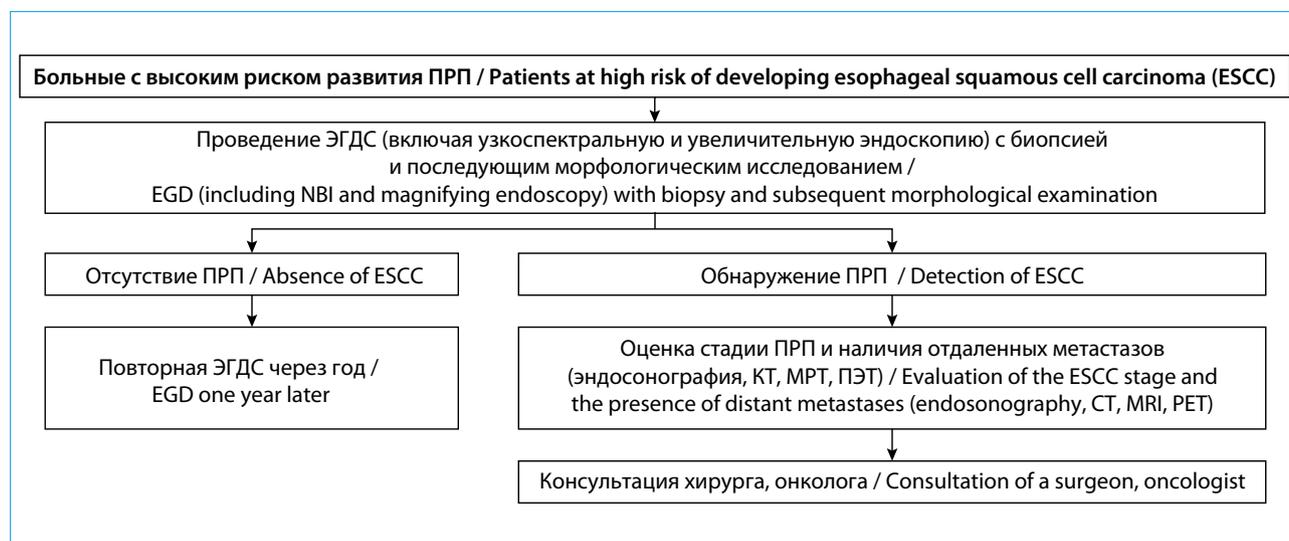


Рис. 2. Алгоритм действий врача при подозрении на ПРП

Fig. 2. Algorithm of actions when esophageal squamous cell carcinoma is suspected

вовлечения регионарных лимфоузлов. Выявленные изменения определяют схему лечения и прогноз болезни. При подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ проводится позитронно-эмиссионная томография в комбинации с КТ [8–10], которая необходима для планирования лучевой терапии,

оценки результата лечения и выявления возможного рецидива заболевания.

При отсутствии у пациента, отнесенного в группу высокого риска развития ПРП, изменений при ЭГДС повторные эндоскопические исследования выполняются ежегодно.

### Литература / References

1. *Krishnatreya M., Katak A.C., Sharma J.D. et al.* Epidemiology of primary small cell carcinoma of the esophagus: A retrospective study. *South Asian J. Cancer.* 2014 Oct.–Dec;3(4):231–2.
2. *Diamantis G., Scarpa M., Bocus P. et al.* Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *World J. Gastroenterol.* 2011, Jan. 14;17(2):144–50.
3. *Lee J., Chin J.H., Kim J.I. et al.* Association between red blood cell transfusion and long-term mortality in patients with cancer of the esophagus after esophagectomy. *Dis. Esophagus.* 2018, Feb. 1;31(2).
4. *Lao-Sirieix P., Fitzgerald R.C.* Screening for oesophageal cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012, Mar 20;9(5):278–87.
5. *Terada T.* Esophageal Cancers: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 223 Cases. *Gastroenterology Res.* 2009, Jun 2;(3):148–51.
6. *Yan G.W., Deng J.F., Bhetuwal A. et al.* A case report and literature review of barium sulphate aspiration during upper gastrointestinal examination. *Medicine (Baltimore).* 2017, Nov;96(47).
7. *Yu T., Geng J., Song W., Jiang Z.* Diagnostic Accuracy of Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging and Its Diagnostic Value for Invasion Depth Staging in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res. Int.* 2018.
8. *Kobayashi M., Itabashi H., Ikeda T. et al.* Simultaneous occurrence of distant metastases to the small intestine and the thoracic esophagus from anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *Surg. Case Rep.* 2015, Dec;1:63.
9. *Zhang J., Zhou G., Tian D. et al.* Microdissection of Human Esophagogastric Junction Wall with Phase-contrast X-ray CT Imaging. *Sci. Rep.* 2015, Sep;5.
10. *Fujita T., Tanabe M., Shimizu K. et al.* Radiological image-guided placement of covered Niti-S stent for palliation of dysphagia in patients with cervical esophageal cancer. *Dysphagia.* 2013, Jun;28(2):253–9.

## 3. РАК ЖЕЛУДКА

**А. А. Шептулин, М. П. Королев, С. С. Пирогов, Т. Л. Лапина, Д. Н. Андреев**

Актуальность данной проблемы обуславливается высокими показателями заболеваемости населения Российской Федерации раком желудка (РЖ), которая в несколько раз превышает таковую в европейских странах и США. Ежегодно в России регистрируется более 37 000 случаев этого заболевания [1]. При этом РЖ выявляется в нашей стране чаще всего (в 63,8 % случаев) в III и IV стадиях опухолевого процесса, почти половина пациентов погибают в 1-й год после постановки диагноза, а пятилетняя выживаемость пациентов с РЖ в Российской Федерации не превышает 20 %. Выявление заболевания на I стадии позволяет повысить данные показатели до 90 % и выше [2].

К факторам риска, способствующим возникновению РЖ, относят наследственную предрасположенность, A(II) группу крови, низкий социально-экономический уровень, злоупотребление алкоголем и курение, недостаточное употребление свежих овощей и фруктов (дефицит витамина С), избыточное потребление поваренной соли, высокое содержание нитратов в продуктах питания, приводящих к образованию нитрозаминов из белков пищи и других канцерогенных веществ (например, 3,4-бензпиренов, выделяющихся при копчении мясных и рыбных продуктов). Однако самым важным фактором риска развития РЖ является инфекция *Helicobacter pylori* [3–7].

### 3.1. Предраковые заболевания желудка

К предраковым заболеваниям желудка относят хронический неатрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит, мультифокальный

хронический атрофический гастрит, кишечную метаплазию эпителия слизистой оболочки желудка, интраэпителиальную неоплазию низкой степени (слабую дисплазию эпителия, дисплазию I–II степени) и интраэпителиальную неоплазию высокой степени (тяжелую дисплазию эпителия, дисплазию III степени). Риск малигнизации каждого из этих патологических состояний различен. Частота развития РЖ на фоне неатрофического гастрита составляет 0,8 %, для атрофического гастрита она уже значительно выше — 1,8 %, а на фоне кишечной метаплазии аденокарцинома желудка развивается в среднем в 4 % случаев. Интраэпителиальная неоплазия низкой степени уже является облигатным предраковым состоянием, риск ее озлокачествления составляет 33 %. Интраэпителиальная неоплазия высокой степени, согласно современным представлениям, обозначается уже как *cancer in situ* [1, 8–10].

К другим заболеваниям, на фоне которых чаще развивается РЖ, относятся аутоиммунный гастрит (часто у больных с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией), полипоз желудка (особенно аденоматозные полипы); гастрит культи желудка у пациентов, перенесших операцию резекции желудка (обычно по поводу язвенной болезни).

### 3.2. Жалобы и данные анамнеза

У пациентов с ранними стадиями РЖ какие-либо клинические проявления (в частности, боли) отсутствуют. Первые симптомы РЖ могут соответствовать так называемому синдрому малых признаков, описанному А.И. Савицким и включающему

в себя немотивированную общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, потерю интереса к окружающему. Однако эти жалобы могут появляться только на II–IV стадиях опухолевого процесса.

В то же время высокой (до 30 %) является распространенность среди населения симптомов диспепсии, к которым относятся боли и чувство жжения в эпигастрии, тяжесть и ощущение переполнения в подложечной области, усиливающиеся после еды. Дополнительными проявлениями диспепсии могут считаться тошнота и отрыжка. У большинства таких пациентов указанные жалобы не связаны с органическим (в том числе опухолевым) поражением желудка, и они расцениваются как пациенты, страдающие функциональной диспепсией [11]. Среди оставшихся пациентов с органической диспепсией около 1 % составляют пациенты с РЖ. Тщательный сбор жалоб и анамнеза заболевания позволяет уже на этой стадии обследования отнести пациента в группу высокого или низкого риска РЖ.

В группу высокого риска развития РЖ включаются пациенты старше 50 лет, имеющие наследственную отягощенность по РЖ, предъявляющие диспепсические жалобы, особенно недавно появившиеся и сопровождающиеся «симптомами тревоги» (возникновение симптомов ночью с прерыванием сна, сопутствующие дисфагия, рецидивирующая рвота, лихорадка, немотивированное снижение массы тела); больные, перенесшие раньше (10–15 лет назад) операцию резекции желудка по поводу язвенной болезни, а также пациенты с диагностированными прежде предраковыми заболеваниями (аутоиммунный гастрит, полипоз желудка и др.), больные с анемией и повышением СОЭ [7, 12–15].

В группу низкого риска РЖ включаются пациенты моложе 40 лет, без наследственной предрасположенности, имеющие диспепсические жалобы, но не сопровождающиеся «симптомами тревоги», не инфицированные *H. pylori*.

### 3.3. Данные непосредственного обследования

При проведении непосредственного обследования пациента с ранними стадиями РЖ никаких изменений выявить не удастся. Обнаружение бледности, восковидного цвета или землистого оттенка кожи, а также снижение ее эластичности, обнаружение лимфатического узла в левой надключичной области (узел Вирхова), опухолевидного образования в подложечной области при пальпации живота, перкуторных признаков наличия свободной жидкости в брюшной полости свидетельствует уже обычно о III–IV стадиях опухолевого процесса.

### 3.4. Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Ранняя диагностика РЖ предполагает прежде всего проведение — в рамках диспансериза-

ции — клинического анализа крови. Следует быть настороженным в отношении возможности РЖ при обнаружении у пациента с синдромом диспепсии анемии (микроцитарной, гипохромной и железодефицитной при ее постгеморрагическом происхождении или же макроцитарной, гиперхромной и  $V_{12}$ -дефицитной при развитии РЖ на фоне аутоиммунного гастрита) и повышенной СОЭ [16, 17]. При этом данный симптом отличался высокой специфичностью (90–99 %), но низкой чувствительностью (7–27 %) [17].

Пациентам с высоким риском развития РЖ с целью его обнаружения на ранней стадии проводится ЭГДС, которая сопровождается взятием биопсии из пяти стандартных точек (малая и большая кривизна тела желудка, малая и большая кривизна антрального отдела, угол желудка), а также из других измененных участков слизистой оболочки с последующей морфологической оценкой выраженности атрофии и кишечной метаплазии, указывающей на степень риска развития опухоли. При наличии выраженной атрофии и кишечной метаплазии пациенты подлежат диспансерному наблюдению с ежегодным проведением ЭГДС, которая позволяет выявить РЖ на ранней стадии.

С целью косвенной оценки состояния слизистой оболочки желудка (в частности, выявления атрофии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка) проводится определение уровня пепсиногена-I (ПГ-I), пепсиногена-II (ПГ-II) и их соотношения, а также гастрин-17 и антител к *H. pylori* в крови. При выявлении косвенных признаков атрофического фундального гастрита (уменьшение продукции ПГ-I, ПГ-II и их соотношения) также проводится ЭГДС [18, 19].

Рентгенологическое исследование желудка редко помогает в выявлении ранних стадий РЖ и применяется только у пациентов, которым невозможно проведение ЭГДС. Обнаружение таких симптомов, как дефект наполнения с неровными контурами, деформация и сужение просвета какого-либо отдела желудка, изменение рельефа слизистой оболочки желудка, отсутствие перистальтики участка стенки желудка, свидетельствует уже о далеко зашедшей стадии опухоли.

### 3.5. Алгоритм действий врача при подозрении на рак желудка

На рисунке 3 представлен алгоритм действий врача при подозрении на РЖ.

Прежде всего оценивается наличие у пациента факторов риска развития РЖ и предраковых заболеваний, на основании чего определяется, в какую группу риска развития РЖ (высокого или низкого) попадает пациент (см. раздел 3.2). Если пациент оказывается в группе высокого риска развития РЖ, ему в обязательном порядке проводится ЭГДС. С целью диагностики РЖ

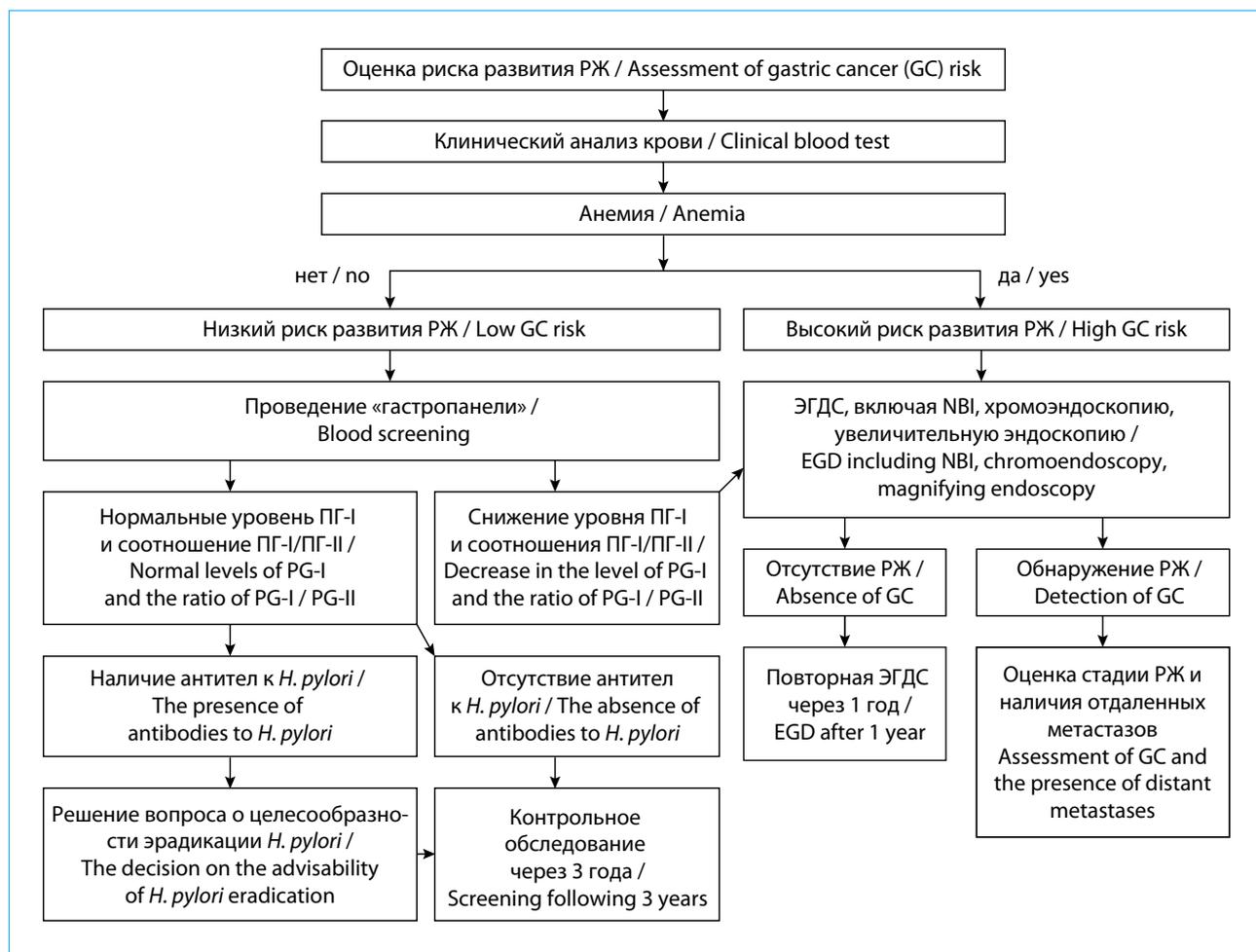


Рис. 3. Алгоритм действий врача при подозрении на РЖ  
Fig. 3. Algorithm of actions when gastric cancer is suspected

на ранней (0–I) стадии опухолевого процесса выполняют узкоспектральную эндоскопию (NBI) [20, 21], хромоэндоскопию (ЭГДС с окрашиванием слизистой оболочки желудка индигокармином) и эндоскопию с увеличением [22–24]. Эти методы исследования позволяют выявить измененные участки, не обнаруживаемые при обычном осмотре. Необходимо внимательное отношение и к оценке результатов гистологического исследования биопсийного материала. Так, наличие в заключении патоморфолога данных о тяжелой дисплазии (дисплазии II–III степени, интраэпителиальной неоплазии высокой степени) с большой долей вероятности свидетельствует уже о наличии у пациента раннего РЖ [11].

Для подтверждения ранней стадии и исключения поздних стадий опухолевого процесса и отсутствия метастазов проводят дополнительные исследования. Так, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза дает возможность оценить местную распространенность опухолевого процесса и выявить отдаленные метастазы [25, 26]. Для оценки глубины инвазии опухоли в стенку же-

лудка чаще всего применяется эндосонография желудка [27, 28].

При отсутствии у пациента, отнесенного в группу высокого риска развития РЖ, изменений при ЭГДС повторные эндоскопические исследования выполняются ежегодно.

Если пациент принадлежит к группе низкого риска развития РЖ и он старше 40 лет, то для него целесообразно определение уровней ПГ-I и ПГ-II, а также гастрин-17 в сыворотке крови. Если у пациента выявляются косвенные признаки атрофического гастрита фундального отдела желудка (снижение уровня ПГ-I и соотношения ПГ-I/ПГ-II, повышение уровня гастрин-17), то он переводится в группу высокого риска и ему выполняется ЭГДС. При нормальном уровне ПГ-I, ПГ-II и сывороточного гастрин-17 определяется наличие антител к *H. pylori*. При их обнаружении решается вопрос о возможности проведения эрадикационной терапии. Далее пациент подлежит динамическому наблюдению. При отсутствии появления у него факторов риска РЖ и предраковых заболеваний это исследование проводится повторно с интервалом три года.

## Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017;27(4):4–21 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Literature review and the Resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association from May 19, 2017). Rus. journal gastroenterol., hepatol., coloproctol. 2017; 27(4): 4–21 (In Rus.)].
- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского. – М., 2015. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Greцова O.P., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia. Overview of Statistical Information for 1993–2013 / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. – М., 2015 (In Rus.)].
- Malfertheiner P., Bornschein J., Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. J. Dig. Dis. 2010;11:2–11.
- Polk D.B., Peek R.M. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. Nat. Rev. Cancer. 2010;10:403–14.
- Bornschein J., Selgrad M., Warnecke M. et al. *H. pylori* infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. Dig. Dis. Sci. 2010;55:3124–31.
- Pham T.M., Fujino Y., Kikushi S. et al. Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study. Ann. Epidemiol. 2010;20(5):356–63.
- Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S. et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening and prevention. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2014;23(5):700–13.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64:1353–67.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66:6–30.
- Song H., Ekheden I.G., Zheng Z. et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ. 2015;351:3867.
- Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему. Сиб. онкол. журн. 2017;16(5):71–86. [Pirogov S.S., Sokolov V.V., Belyakov M.M., Kaprin A.D. Early gastric cancer: the modern view of the problem. Sib. oncol. Journal. 2017;16(5):71–86 (In Rus.)].
- Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Hunt R.H. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. World J. Gastroenterol. 2017;23(13):2435–42.
- Lee S.W., Chang C.S., Yeh H.J. et al. The diagnostic value of alarm features for identifying types and stages of upper gastrointestinal malignancies. Gastroenterology Res. 2017;10(2):120–5.
- Bizzaro N., Antico A., Villalta D. Autoimmunity and gastric cancer. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(2):377.
- Wu Y., Fan Y., Jiang Y. et al. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: a comparative study. J. Cancer Res. Ther. 2013;9(2):205–9.
- Sahovic S., Vukobrat-Bijedic Z., Sahovic V. Importance of sideropenic anemia in the diagnosis of gastrointestinal tract tumors. Mater. Sociomed. 2012;24(2):81–3.
- Astin M.P., Martins T., Welton N. et al. Diagnostic value of symptoms of oesophago-gastric cancer in primary care: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Gen. Pract. 2015;65(639):e677–91.
- Yamaguchi Y., Nagata Y., Hiratsuka R. et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – the ABC method. Digestion. 2016;93(1):13–8.
- Bang C.S., Lee J.J., Balk G.H. Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms: protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(4):e14240.
- White J.R., Sami S.S., Reddiar D. et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology. Scand. J. Gastroenterol. 2018;53(12):1611–8.
- Zhou F., Wu L., Huang M. et al. The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(9):e9780.
- Horiguchi N., Tahara T., Kawamura T. et al. A comparative study of white light endoscopy, chromoendoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging in the diagnosis of early gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. J. Gastrointest. Liver Dis. 2017;26(4):357–62.
- Zhao Z., Yin Z., Wang S. et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016;31(9):1539–45.
- Dohi O., Yagi N., Yoshida S. et al. Magnifying blue laser imaging versus magnifying narrow-band imaging for the diagnosis of early gastric cancer: a prospective, multicenter, comparative study. Digestion. 2017;96(3):127–134.
- Dai C.L., Yang Z.G., Xue L.P., Li Y.M. Application value of multi-slice spiral computed tomography for imaging determination of metastatic lymph nodes of gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2013;19(34):5732–7.
- Staniuk T., Malkowski B., Srutek E. et al. Comparison of FLT-PET/CT and CECT in gastric cancer diagnosis. Abdom. Radiol. (NY). 2016;41(7):1349–56.
- Valero M., Robles-Medranda C. Endoscopic ultrasound in oncology: An update of clinical applications in the gastrointestinal tract. World J. Gastrointest. Endosc. 2017;9(6):243–54.
- Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Clinical recommendations. Oncology / Ed. V.I. Chissova, S.L. Daryalova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (In Rus.)]

## 4. КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

О. С. Шифрин, П. В. Царьков, С. С. Пирогов, Е. А. Полуэктова, М. Ю. Агапов

Актуальность проблемы ранней диагностики колоректального рака (КРР) чрезвычайно высока. Под ранним раком толстой кишки понимают клинические формы, которые диагностируются на 0–I стадии заболевания, при их адекватном лечении благоприятный прогноз выживаемости отмечается у 90 % больных и возможно примене-

ние с высокой эффективностью органосохраняющих и функционально щадящих способов лечения (эндоскопическая резекция слизистой оболочки). КРР – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований, при этом отмечается постоянный рост заболеваемости этой формой рака как в России, так и в других странах [1–4]. Так,

в Российской Федерации за несколько десятилетий заболеваемость КРР увеличилась в семь раз. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишки в популяции составляет 11,6 случая на 100 000 мужчин и 9,2 на 100 000 женщин, а раком прямой кишки — 11 случаев на 100 000 мужчин и 7,1 на 100 000 женщин; причем у 70 % пациентов с раком ободочной кишки и у 60 % с раком прямой кишки заболевание диагностируется уже на поздних стадиях [5].

Поздняя диагностика КРР, существенно ухудшающая прогноз заболевания, объясняется в первую очередь недостаточной онкологической настороженностью врачей, подчас не проводящих и не назначающих своевременно адекватных диагностических исследований (пальцевое исследование прямой кишки, анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия), даже при наличии уже имеющихся клинических признаков заболевания [6].

#### 4.1. Предраковые заболевания толстой и прямой кишки

Большое значение имеет выделение контингентов населения, имеющих повышенный риск развития рака данной локализации. К ним относятся лица старше 50 лет, а также имеющие неблагоприятный семейный анамнез, указывающий на наличие у родственников полипов или рака толстой кишки. Группа высокого риска КРР определена в соответствии с Амстердамскими критериями (наличие злокачественных опухолей в двух поколениях, наличие рака у родственника первой линии в возрасте до 50 лет). Хотя наследственная предрасположенность существенно повышает риск развития КРР, тем не менее большинство случаев заболевания выступают как спорадические (в 80–95 % случаев).

Особенно подвержены развитию КРР курильщики, лица, злоупотребляющие алкоголем, а также лица, приверженные диете с высоким содержанием животного жира; ожирение само по себе также повышает в 1,5 раза риск развития КРР (особенно четко данная взаимосвязь прослеживается у мужчин) [6].

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит), сахарный диабет, ожирение существенно увеличивают риск развития КРР. Так, при язвенном колите частота развития КРР превышает таковую в популяции в три раза. Заболеваемость КРР начинает повышаться примерно через 8–10 лет после возникновения воспалительного заболевания кишечника и возрастает до 15–20 % через 30 лет [7].

Более чем в 50 % случаев КРР развивается из аденом — тубулярных, тубуло-ворсинчатых, ворсинчатых и зубчатых. Наиболее эффективной мерой предупреждения развития КРР является их выявление и эндоскопическое удаление еще на этапе отсутствия выраженных диспластических изменений эпителия. Обнаружение при патоморфологическом исследовании в биоптате слизистой

оболочки толстой кишки тяжелой дисплазии эпителия с высокой вероятностью может свидетельствовать о том, что выявленное образование следует считать ранним КРР [8]. Необходимо также отметить, что аденоматозные полипы толстой кишки значительных размеров (более 1 см) часто содержат фокусы аденокарциномы, т.е. являются уже ранним КРР, поэтому к их эндоскопическому удалению следует подходить с соблюдением онкологических принципов абластичности.

В то же время на основании анализа семейного анамнеза, учета вредных привычек пациента, особенностей его конституции и имеющихся заболеваний можно делать вывод лишь о потенциальном риске возникновения КРР. О выраженности риска развития этого онкозаболевания можно объективно судить только после проведения эндоскопического дообследования с забором биопсийного материала (при тяжелой дисплазии эпителия риск развития КРР максимален).

#### 4.2. Жалобы и данные анамнеза

Врачи первичного звена здравоохранения при проведении раннего скрининга КРР должны активно выявлять при расспросе пациентов следующие «симптомы тревоги»: кровь в стуле (гематохезия), изменение характера стула (например, появление или резкое усиление запора), нарастающее и немотивированное снижение массы тела. Пристальное внимание следует уделять и таким жалобам, как тенезмы (ложные позывы на дефекацию), разнообразные абдоминальные боли, общая слабость. При частичной кишечной непроходимости появляются тошнота и рвота, чувство тяжести и переполнения в животе, мучительный метеоризм. Однако все эти симптомы встречаются уже на поздних стадиях заболевания. Следует помнить, что КРР, особенно в начальном периоде развития, протекает практически бессимптомно, а патогномичных специфических симптомов рака толстой кишки на ранней стадии опухолевого процесса нет.

Для быстрого выделения группы пациентов с повышенным риском развития КРР врачу первичного звена здравоохранения рекомендуется тщательно собирать анамнез и задавать следующие вопросы.

1. Выявлялись ли у пациента в прошлом аденоматозные полипы кишечника?
2. Диагностировались ли ранее у пациента хронические воспалительные заболевания кишечника, предрасполагающие к развитию КРР (язвенный колит, болезнь Крона и т.д.)?
3. Отягощен ли семейный анамнез наблюдаемого пациента в отношении КРР или аденоматозных полипов толстой кишки? При положительном ответе на этот вопрос следует уточнить, как часто среди родственников 1-й степени родства и в каком возрасте были впервые диагностированы рак или полипы толстой кишки.

### 4.3. Данные непосредственного обследования

При объективном обследовании пациента выявить пальпируемую опухоль в брюшной полости удастся лишь на поздних стадиях развития заболевания. Гораздо большее значение имеет obligatory пальцевое исследование ампулы прямой кишки, где нередко отмечается первичная локализация опухоли. В аспекте ранней диагностики рака прямой кишки подобное простое и доступное исследование целесообразно ежегодно проводить всем лицам старше 40 лет и всем пациентам, предъявляющим жалобы на неясные боли в животе, заднем проходе, области таза; появление гематокезии; недержание газов и кала; ощущение инородного предмета в анусе; длительные запоры или поносы.

### 4.4. Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Особую онкологическую настороженность необходимо проявлять по отношению к пациентам, имеющим железодефицитную анемию по данным клинического анализа крови, а также больным с наличием скрытой крови в кале (по данным копрограммы или иммунохимического анализа кала). Всех таких пациентов следует направлять в диагностический центр с целью проведения колоноскопии (при необходимости с забором биопсийного материала) для целенаправленной диагностики возможного КРР. Необходимо отметить, что все другие методы исследования (лабораторное исследование онкомаркеров, ирригоскопия, КТ, виртуальная колоноскопия) не имеют решающего значения в диагностике КРР.

### 4.5. Алгоритм действий врача при подозрении на рак толстой и прямой кишки

На рисунке 4 представлен алгоритм действий врача при подозрении на КРР.

При подозрении врача на наличие у пациента рака толстой кишки (гематокезия, появившиеся периодические ноющие боли в животе, снижение массы тела, нерегулярность стула, ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации) следует направить пациента на эндоскопическое исследование толстой кишки — колоноскопию. Ее проведение не могут заменить никакие другие инструментальные методы исследования толстой кишки [8, 9]. При колоноскопии необходимо подробно охарактеризовать выявленное образование, оценив его локализацию, форму, размеры; провести прицельную биопсию. В диагностике КРР на ранней стадии опухолевого процесса большое значение придается специальным методикам эндоскопического исследования: хромоэндоскопии (использование специальных красителей), исследованию подозрительных участков слизистой оболочки с применением узкоспектральной эндоскопии, в том числе с оптическим увеличением. Прочие методы инструментальных исследований дают дополнительную возможность оценить распространенность опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов [10]. Так, УЗИ и КТ органов брюшной полости и малого таза могут определить размеры опухоли и установить наличие регионарных и отдаленных метастазов. Использование эндосонографии толстой кишки позволяет получить достаточно полную информацию о глубине инвазии опухоли в стенку толстой кишки.

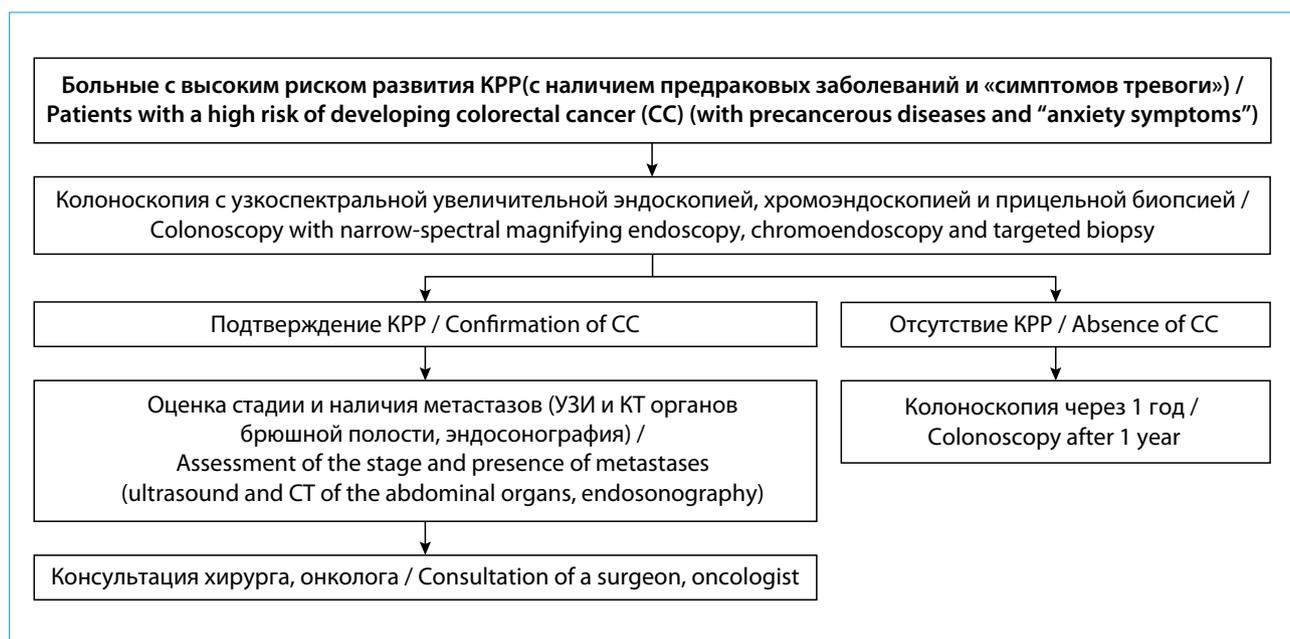


Рис. 4. Алгоритм действий врача при подозрении на КРР

Fig. 4. The algorithm of the doctor's actions for suspected colorectal cancer

## Литература / References

1. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с. [Gastroenterology: national guidelines / Ed. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 704 p. (In Rus.)].
2. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского. М., 2015. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia. Overview of Statistical Information for 1993–2013 / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. M., 2015 (In Rus.)].
3. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer. Br. Med. Bull. 2002;64:1–25.
4. Meester R.G., Doubeni C.A., Lansdorp-Vogelaar I. et al. Colorectal cancer deaths attributable to nonuse of screening in the United States. Ann. Epidemiol. 2015, Mar;25(3):208–13.
5. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012;22(4):5–16. [Tsimmerman Ya.S. Colorectal cancer: the current state of the problem // Rus. journal gastroenterol., hepatol., coloproctol. 2012;22(4):5–16 (In Rus.)].
6. Александров В.Б. Колоректальный рак / В кн.: «Руководство по гастроэнтерологии». Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М., 2010. С. 418–32. [Aleksandrov V.B. Colorectal cancer / In the book: “Guide to gastroenterology.” Ed. F.I. Komarov, S.I. Rapoport. M., 2010. P. 418–432 (In Rus.)].
7. Bernstein C., Blanchard J., Kliever E., Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. Cancer. 2001;91:854–62.
8. Inadomi J.M., Vijan S., Janz N.K. et al. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies. Arch. Intern. Med. 2012, Apr. 9;172(7):575–82.
9. Salas D., Vanaclocha M., Ibáñez J. et al. Participation and detection rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. Cancer Causes Control. 2014, Aug;25(8):985–97.
10. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Clinical recommendations. Oncology / Ed. V.I. Chissov, S.L. Daryalova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (In Rus.)].

## 5. ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА И РАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

**Ч.С. Павлов, М.В. Маевская, М.С. Жаркова**

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в настоящее время представляет актуальную медицинскую проблему: это 5-я по частоте злокачественная опухоль, 2-я по частоте причина смерти, связанная со злокачественными заболеваниями, наиболее частая злокачественная опухоль печени, а также ведущая причина смерти среди пациентов с циррозом печени (ЦП). ГЦК составляет 90 % всех первичных злокачественных образований печени и имеет наиболее агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом (пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 15 %). Среди причин онкологической смертности ГЦК занимает 2-е место: в 2012 г. в мире умерло около 746 тыс. больных [1, 7, 9].

Российскую Федерацию можно отнести к странам со средней заболеваемостью ГЦК (4–5 случаев на 100 000 населения); это 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смерти в Российской Федерации. Ежегодно в Российской Федерации прижизненно регистрируется более 6 тыс. новых случаев ГЦК, чаще всего уже в далеко зашедшей стадии, не подлежащей специальному лечению [9].

Мужчины составляют большую часть пациентов с ГЦК (2/3), среди них многие страдают ЦП или другими хроническими заболеваниями печени. В настоящее время неуклонно растет частота ГЦК на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольного ЦП и вирусных гепатитов [1]. Рост заболеваемости НАЖБП вызывает опасения, так как данное заболевание выявляют у 35 % пациентов с диагнозом ГЦК [1, 7]. Поскольку рак печени в 90 % случаев диагностиру-

ется на стадии ЦП, стратегия раннего выявления рака должна быть направлена на скрининг группы риска [7].

Рак внепеченочных желчных протоков (холангиокарцинома) чаще встречается у пожилых людей, но на фоне хронического воспаления желчных протоков (первичного склерозирующего холангита [ПСХ]) возможно его развитие даже в возрасте моложе 30 лет [6]. Наличие желчных камней — предрасполагающий фактор к развитию рака желчных путей. Если эти новообразования не диагностировать до появления симптомов, лечение может оказаться неэффективным. Холангиокарцинома развивается в течение жизни примерно у 10 % пациентов с ПСХ (заболеваемость 1,5 % ежегодно).

Рак желчного пузыря — наиболее часто встречающаяся злокачественная патология билиарного тракта, 5-я по частоте среди рака ЖКТ. Составляет около 3–4 % всех опухолей ЖКТ. Заболеваемость увеличивается в связи с тенденцией к старению населения. В настоящее время ежегодно регистрируется около 6–7 тыс. новых случаев развития опухоли. Заболеваемость в среднем составляет 2,5 случая на 100 000 населения в год. Частота рака желчного пузыря значительно варьирует в зависимости от географического региона. Большинство пациентов с этим заболеванием старше 64 лет. Рак желчного пузыря встречается у женщин чаще, чем у мужчин, и примерно в 4 из 5 случаев развивается на фоне конкрементов в желчном пузыре. При выполнении холецистэктомии рак желчного пузыря обнаруживается в 1–3 % случаев.

### 5.1. Предраковые заболевания печени и желчевыводящих путей

ГЦК в большинстве случаев развивается на фоне хронического вирусного гепатита В, хронического вирусного гепатита С и ЦП [2]. Несмотря на несомненную роль ЦП как фонового заболевания при ГЦК, частота развития опухоли варьирует в зависимости от его этиологии [3, 8].

Хронический гепатит В повышает риск ГЦК даже в отсутствие ЦП. Повышенная частота развития ГЦК у больных хроническим гепатитом В четко установлена по данным эпидемиологических исследований [4]. У пациентов с ЦП на фоне гепатита С ГЦК развивается с частотой 1–5 % в год. Таким образом, почти у половины пациентов с этим заболеванием имеется вероятность злокачественной трансформации гепатоцитов в течение 10-летнего периода. Риск развития ГЦК у пациентов с гепатитом С возрастает при одновременном инфицировании вирусом гепатита В и/или злоупотреблении алкоголем [4]. Алкоголь сам по себе не является канцерогеном в отношении ГЦК, однако развитие алкогольного ЦП многократно повышает вероятность возникновения ГЦК, что может быть обусловлено развитием дисплазии на фоне цирроза, а также снижением активности противоопухолевой иммунной защиты. Развитию ГЦК способствуют такие факторы риска, как применение пероральных стероидных контрацептивов и анаболических андрогенных стероидов, курение, мембранозная обструкция нижней полой вены и ряд редких наследственных метаболических болезней, среди которых наиболее важным является наследственный гемохроматоз [5].

Все большее значение в риске развития опухолевой патологии печени приобретают сахарный диабет и ожирение. Нарастающая эпидемия ожирения и сахарного диабета, в частности в США, уже вывела метаболические факторы риска ГЦК на 1-е место — 36,6 % случаев ГЦК ассоциируется с ожирением и сахарным диабетом [4].

Основным предраковым заболеванием, способствующим возникновению холангиоцеллюлярной карциномы, служит ПСХ, который чаще развивается у мужчин и в большинстве случаев ассоциирован с воспалительным заболеванием кишечника.

### 5.2. Жалобы и данные анамнеза

ГЦК длительное время протекает бессимптомно, а снижение массы тела, утомляемость, пальпируемое образование в верхних отделах живота появляются уже на поздних стадиях опухолевого процесса.

Опухоль может вызвать декомпенсацию существующего ЦП (асцит, энцефалопатия, желтуха), соответствующую классу В или С по классификации Чайлда–Пью [8], а также вызвать окклюзию и/или тромбоз воротной вены и кишечные кро-

вотечения (инвазивный рост). Возможен разрыв ГЦК с развитием тяжелого кровотечения и диссеминации заболевания по брюшной полости. Лечение состоит в срочной паллиативной помощи [7].

Периферическая холангиокарцинома вызывает потерю массы тела, утомляемость, иногда лихорадку. Первым признаком центральной холангиокарциномы с локализацией в области воротной вены является желтуха без боли [6].

Желчнокаменная болезнь может сопровождаться выраженной симптоматикой и способствовать диагностике рака желчного пузыря, однако симптомы, обусловленные ростом опухоли, потеря массы тела, боль и желтуха являются признаками далеко зашедшей стадии заболевания.

Поскольку ежегодный риск развития ГЦК при ЦП составляет 1–4 %, для ранней диагностики пациентам со стабильным течением цирроза (класс А по Чайлду – Пью), отказавшимся от алкоголя, рекомендуется проведение онкологического скрининга, включающего в себя определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) и проведение УЗИ органов брюшной полости каждые шесть месяцев. Скрининг для ранней диагностики также предлагается проводить пациентам с жировой болезнью печени, а также пациентам с хроническим гепатитом В, имеющим рак печени в семейном анамнезе [7].

### 5.3. Данные непосредственного обследования

При проведении непосредственного обследования пациента онкологическую настороженность с целью выявления ранней стадии ГЦК (очаг в печени менее 1 см в диаметре по данным УЗИ) необходимо проявлять в случаях потери массы тела или при обнаружении повышения АФП у пациентов групп риска. Специфические клинические симптомы ранней стадии ГЦК отсутствуют.

Периферическая холангиокарцинома, исходящая из мелких желчных путей, обычно длительно протекает бессимптомно и на момент диагностики уже достигает больших размеров. На ранней стадии холангиокарциномы, исходящей из крупных желчных путей, возможно развитие обструкции желчных протоков, что ведет к появлению желтухи.

На основании наличия клинических симптомов определение степени риска развития ГЦК или холангиокарциномы невозможно, поэтому рекомендуется дальнейшее обследование у гастроэнтеролога или онколога для оценки риска.

### 5.4. Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Скрининговыми исследованиями с целью выявления ранней стадии ГЦК (очаг в печени менее 1 см в диаметре) в группах риска являются УЗИ печени и определение уровня АФП 1 раз в 4–6 мес. [8, 15].

При выявлении очага любых размеров в печени для исключения развития ГЦК показано определение уровня АФП, который при наличии опухоли оказывается повышенным в 80 % случаев. Если уровень АФП превышает 1000 МЕ/мл, то вероятность диагноза ГЦК достаточно высока. Кроме того, повышенная концентрация АФП в повторных анализах однозначно свидетельствует в пользу рака печени. В неясных случаях, а также для принятия решения о методе лечения требуется гистологическое исследование опухоли [10].

ГЦК размером более 2 см в цирротически измененной печени имеет типичную КТ-картину, и диагноз может основываться на обнаружении данных изменений. Если результаты КТ не позволяют однозначно подтвердить диагноз ГЦК, показано проведение МРТ [10, 15].

Половина случаев рака желчного пузыря выявляется в ходе холецистэктомии по поводу желчно-каменной болезни и только 90 % из них — при гистологическом исследовании иссеченного желчного пузыря.

Чувствительность УЗИ органов брюшной полости в обнаружении опухоли составляет 75–80 %. При этом определяются опухолевая масса, заполняющая просвет желчного пузыря, утолщение стенки желчного пузыря, полип желчного пузыря, камни желчного пузыря. Более чем у 10 % пациентов эти изменения не выявляются.

Эндоскопическое УЗИ, по данным последних исследований, показало высокую информативность при определении распространенности процесса и инвазии в лимфатические узлы [11].

КТ подтверждает результаты УЗИ, указывающие на утолщение стенки и наличие опухолевых масс в желчном пузыре, более точно определяет распространенность процесса, поражение печени и других соседних органов, наличие метастазов в лимфатические узлы, инвазии сосудов и билиарной обструкции.

МРТ по информативности несколько превосходит КТ [12, 14]. Высокий риск развития рака желчных протоков у пациентов с ПСХ диктует необходимость регулярного лучевого обследования (МРТ/КТ), а также проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и эндоскопической ультрасонографии. Холангиография, ЭРХПГ или чрескожная чреспеченочная холангиография показаны всем пациентам с клиническими признаками билиарной обструкции. Типичным холангиографическим признаком рака желчных протоков служит длинная стриктура общего печеночного протока обычно ниже бифуркации.

Ангиография используется для оценки резектабельности и определения наличия инвазии опухоли в крупные сосуды (портальная вена, печеночные артерии). Указанная информация может быть получена также при применении КТ с контрастированием.

Чрескожная тонкоигольная биопсия с целью получения материала для гистологического или цитологического исследования выполняется при нетипичной картине, полученной с использованием методов визуализации [13]. Цитологическое исследование желчи или соскоба с желчного протока имеет небольшую диагностическую ценность.

ПСХ имеет характерную картину по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [6]. С помощью данного метода возможно визуализировать средние и крупные желчные протоки. При этом в типичных случаях определяется четкообразная дилатация желчных протоков. Биопсия печени часто бывает необходима для диагностики поражения малых протоков [6].

При наличии клинических и лабораторных признаков, указывающих на возможное развитие ГЦК или холангиокарциномы, пациента целесообразно направлять к специалисту — гастроэнтерологу или онкологу для дальнейшего уточнения стадии, определения тактики лечения и оценки прогноза ГЦК [7, 9].

### 5.5. Алгоритм действий врача при подозрении на рак печени и желчевыводящих путей

В программы скринингового обследования (1 раз в 4–6 мес.) необходимо включать пациентов с высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака [7]. К данной группе относятся пациенты, имеющие хотя бы одно из следующих заболеваний:

- ЦП вирусной этиологии класса А/В по Чайлду — Пью;
- хронический гепатит В без формирования ЦП с признаками активности гепатита или после проведения противовирусной терапии и наличием ГЦК у родственников первой линии;
- хронический гепатит С на стадии выраженного фиброза (F3–F4 по METAVIR), в том числе у пациентов после успешного противовирусного лечения [10, 15].

Кроме того, необходимость скринингового обследования доказана для следующих категорий пациентов:

- азиатского происхождения, мужского пола — старше 40 и женского — старше 50 лет;
- с алкогольной болезнью печени;
- с болезнями накопления (болезнь Вильсона — Коновалова, наследственный гемохроматоз);
- с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с сахарным диабетом и ожирением;
- с первичным билиарным ЦП.

Рекомендованные для скрининга ГЦК исследования включают методы визуализации совместно с неинвазивными серологическими исследованиями маркеров заболевания.

В основе скрининга лежит регулярное (каждые 4–6 месяцев) УЗИ печени в группах риска, позволяющее выявлять узловые образования [7, 10]. Однако известно, что УЗИ уступает по диагностической значимости томографическим методам

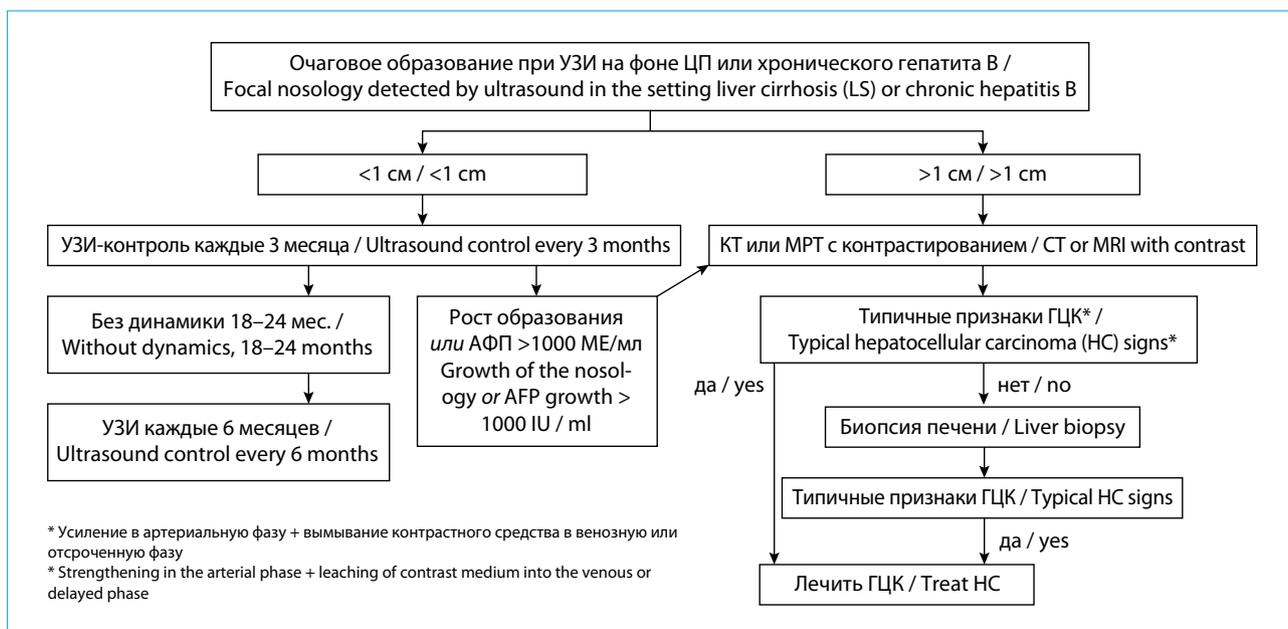


Рис. 5. Алгоритм действий при выявлении очаговых образований печени при скрининговом обследовании пациентов из групп риска [10]

Fig. 5. Algorithm of actions when focal liver lesions are identified during the screening of risk group patients [10]

исследования (КТ и МРТ). Поэтому в случае обнаружения образования размером более 1 см назначаются уточняющие исследования (КТ и/или МРТ с контрастированием) (рис. 5) [9].

Показанием для проведения мультиспиральной КТ печени является наличие очагового образования любых размеров. Необходимо использование трех(четырёх)фазного метода контрастирования с последующей оценкой накопления контрастного средства тканью очагового образования. Наиболее характерными для первичного рака печени находками являются гиперваскуляризация (контрастное усиление) в артериальную фазу исследования и так называемое вымывание контрастного средства в венозную фазу [7, 10].

В случаях недостаточной диагностической точности КТ целесообразно проведение МРТ, которая значительно превосходит КТ по своей чувствительности (82 и 66 % соответственно) [14]. Повысить диагностическую точность МРТ позволила разработка гепатоспецифических контрастных средств, наилучшими из которых являются агенты, содержащие соли гадоксетовой кислоты (например, Gd-ЕОВ-DТРА). Важными преимуществами МРТ по сравнению с КТ являются следующие:

- большая диагностическая точность в отношении ГЦК малых размеров или ее инфильтративной

формы, а также в оценке сосудистой инвазии и наличия опухолевых тромбов;

- лучший профиль безопасности метода;
- отсутствие необходимости применения йодсодержащего контрастного средства, а значит, и риска повреждения почек [10].

В случае сохраняющихся сомнений в отношении характера очагового образования печени показана биопсия в первую очередь малых (<2 см) опухолей с последующим иммуногистохимическим и генетическим типированием [9, 13, 15, 16].

Дополнительный тест на концентрацию опухолевого маркера, АФП, увеличивает вероятность выявления ГЦК на ранних стадиях на 6–8 %. Большую диагностическую значимость представляет рост данного показателя за время наблюдения за пациентом с очаговым образованием печени менее 1 см.

Согласно имеющемуся опыту ведения пациентов с ЦП и очаговыми образованиями печени размером 1–2 см, диагноз ГЦК устанавливается в соответствии с так называемыми неинвазивными критериями [15, 16]:

- особенности захвата и вымывания контрастного средства при проведении лучевого метода исследования (МРТ или КТ);
- уровень АФП выше 400 нг/мл.

### Литература / References

1. Oliveri R.S., Wetterslev J., Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst. Rev. 2011, Mar. 16;3:CD004787. DOI: 10.1002/14651858.CD004787.pub2
2. Kumagi T., Hiasa Y., Hirschfield G.M. Hepatocellular carcinoma for the non-specialist. BMJ. 2009, Dec. 4;339:b5039. DOI: 10.1136/bmj.b5039
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J. Clin. 2008;58:71–96.
4. Welzel T.M., Graubard B.I., Quraishi S. et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. Am. J. Gastroenterol. 2013;108(8):1314–21.

5. *Deugnier Y.M., Guyader D., Crantock L. et al.* Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993;104:228–34.
6. *Razumilava N., Gores G.J.* Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:13–21.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69:182–236.
8. *Greten T.F., Malek N.P., Schmidt S. et al.* Diagnosis and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z. Gastroenterol.* 2013;51:1269–326.
9. *Бредер В.В.* Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дис. ... д-ра мед. наук. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2017. [*Breder V.V.* Strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular cancer: Dis. ... Dr. Sci. (Med). N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2017 (In Rus.)].
10. *Тихонов И.Н., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к скринингу и ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Современная онкология. 2014;3:65–74. [*Tikhonov I.N., Pavlov Ch.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Modern approaches to screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Modern Oncology*. 2014;3:65–74 (In Rus.)].
11. *Girotra M., Soota K., Dhaliwal A.S. et al.* Utility of endoscopic ultrasound and endoscopy in diagnosis and management of hepatocellular carcinoma and its complications: What does endoscopic ultrasonography offer above and beyond conventional cross-sectional imaging? *World J. Gastrointest. Endosc.* 2018;10(2):56–68.
12. *Horvat N., Monti S., Oliveira B.C. et al.* State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Radiol. Oncol.* 2018;52(4):353–64.
13. *Jain D.* Tissue diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014;4 (Suppl. 3):S67–S73. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.03.047
14. *Roberts L.R., Sirlin C.B., Zaiem F. et al.* Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67:401–21.
15. *Marrero J., Kulik L., Sirlin C. et al.* Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50.

## 6. РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.В. Охлобыстин, Ю.А. Кучерявый, С.С. Пирогов, А.С. Водолев**

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2015 г. рак поджелудочной железы (РПЖ) составил 3,3 %. Абсолютное число новых случаев в 2015 г. составило 8791 случай среди мужского населения и 8924 случая среди женского населения. Средний возраст заболевших мужчин — 64,6 года, женщин — 70,3 года. Прирост показателей заболеваемости РПЖ среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,39 %, среди женщин — 14,95 %. Наиболее часто (58,3 %) в Российской Федерации РПЖ выявляется на IV стадии опухолевого процесса, на I стадии обнаруживается только 3,4 % опухолей.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2015 г. РПЖ составил 5,9 %, что соответствует 5-му месту после рака легкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Средний возраст умерших от РПЖ мужчин — 64,8 года, женщин — 71,3 года. Нестандартизированные показатели смертности от РПЖ в России в 2015 г. составили среди мужчин 12,96, среди женщин — 11,04 на 100 000 населения. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от РПЖ в России в 2015 г. среди мужчин — 9,15, среди женщин — 4,83 на 100 000 населения. Прирост показателей смертности от РПЖ среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 5,6 %, среди женщин — 7,61 %.

Представленные данные свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от РПЖ в России преимущественно среди женщин. Практически все пациенты погибают в результате прогрессирования рака и возникающих осложнений в течение 1 года с момента постановки диагноза. Среди пациентов с отдаленными метастазами средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза не превышает 4 мес.

### 6.1. Факторы риска

В особенно пристальном внимании нуждаются пациенты с наличием факторов риска развития РПЖ, к которым относятся наследственный (семейный) и тропический хронический панкреатит (ХП), сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез по РПЖ, возраст старше 50 лет, курение, злоупотребление алкоголем [1, 2].

### 6.2. Жалобы и данные анамнеза

Жалобы пациентов с РПЖ неспецифичны и динамично меняются по мере прогрессирования болезни. На ранних стадиях опухолевого процесса РПЖ может протекать бессимптомно.

Ранние жалобы (I–II стадии опухолевого процесса):

- боли или дискомфорт в животе, не связанные четко с приемом пищи (31 %);
- слабость (23 %);
- запоры (13 %).

Поздние жалобы (III–IV стадии опухолевого процесса):

- диспепсические расстройства (тошнота, рвота, расстройства аппетита), а также увеличение живота в объеме;
- жажда, полиурия (развитие панкреатогенного сахарного диабета).

Анамнестические данные:

- наличие ХП с длительным анамнезом (более 10–20 лет);
- дебют сахарного диабета (и 1-го, и 2-го типа) в возрасте после 50 лет в 1 % случаев связан с РПЖ;
- наличие семейного анамнеза ХП («наследственный панкреатит»);

- семейный РПЖ (наличие по меньшей мере двух родственников 1-й степени родства, у которых был диагностирован РПЖ);

- наличие синдромов Пейтца—Егерса, Линча и наследственного рака молочной железы и яичников, связанного с мутациями генов BRCA1/2, которые определяют более высокий риск РПЖ;

- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- особенности питания (дефицит пищевых волокон, избыток насыщенных жиров и красного мяса);
- ожирение;
- состояние после холецистэктомии.

### 6.3. Данные непосредственного обследования

На ранней стадии болезни специфичные признаки болезни отсутствуют. На поздней стадии заболевания данные объективного обследования определяются развившимися осложнениями и их сочетанием:

- пониженное питание вплоть до кахексии;
- симптомы обтурационной желтухи;
- гепатомегалия;
- пальпируемый желчный пузырь;
- асцит;
- пальпация опухолевидного образования в околопупочной области.

### 6.4. Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Данные лабораторных методов исследования на ранней стадии РПЖ малоспецифичны, на поздней — определяются спектром развившихся осложнений — механической желтухой, нутритивной недостаточностью, мальабсорбцией, сахарным диабетом и др.:

- общий анализ крови (повышение СОЭ);
- определение концентрации онкомаркера СА 19-9 (>300 МЕ/мл, если опухоль не менее 3 см в диаметре, >1000 МЕ/мл, если опухоль более 5 см) [3].

Инструментальные методы исследования:

- биопсия новообразования позволяет верифицировать диагноз с учетом значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования;

- УЗИ органов брюшной полости и малого таза при невозможности выполнения КТ дает возможность визуализировать очаговые образования в поджелудочной железе и выявить метастазы в других органах [4];

- МРТ с внутривенным контрастированием и МРХПГ позволяют обнаружить метастазы рака в печени, определить природу стриктуры панкреатического протока, внутри- и внепеченочных желчных протоков [5];

- эндосонография поджелудочной железы помогает выявить инвазию опухоли поджелудочной железы в прилежащие анатомические структуры, в том числе двенадцатиперстную кишку, желчные

протоки и крупные сосуды; под ее контролем возможно выполнение биопсии новообразования [6].

Скрининг в группах риска проводится при наличии у пациента [7]:

- XII с длительным анамнезом (более 10–20 лет);

- семейного анамнеза XII (с возраста 20 лет в случае отсутствия данных за семейный XII, вне зависимости от возраста — при наличии подтвержденного семейного XII);

- семейного анамнеза РПЖ (с возраста 30 лет при отсутствии курения);

- синдромов Пейтца—Егерса, Линча, семейной атипичной множественной меланомы (FAMMM) и синдрома наследственного рака молочной железы и яичников, связанного с мутациями генов BRCA1/2, — с возраста 30 лет при отсутствии курения.

Методами скрининга служат УЗИ органов брюшной полости, которое проводится 2–3 раза в год; исследование уровня онкомаркера СА 19-9 в крови (1 раз в год), КТ, эндосонография или МРТ поджелудочной железы (1–2 раза в год).

### 6.5. Алгоритм действий врача при подозрении на рак поджелудочной железы

Алгоритм действий врача при подозрении на РПЖ представлен на рисунке 6.

При наличии у пациента высокого риска развития РПЖ, связанного с наличием генетической предрасположенности (семейный рак ПЖ, синдромы Пейтца—Егерса, Линча, семейной атипичной множественной меланомы и наследственного рака молочной железы и яичников), при появлении болей в животе, симптомов холестаза или нарушения аппетита показано проведение эндосонографии поджелудочной железы и определения уровня СА 19-9 в сыворотке крови [8]. В последующем проводятся МРТ и МРХПГ, определение уровня сывороточной липазы, амилазы и СА 19-9 1 раз каждые 6 месяцев в течение первого года, затем — через 1 год и в дальнейшем при отсутствии изменений, подозрительных на РПЖ, — каждые 2 года в течение всей жизни пациента. При обнаружении изменений, подозрительных на РПЖ, пациенту проводится эндосонография панкреатобилиарной зоны с биопсией ПЖ и последующим цитологическим и/или гистологическим исследованием полученного материала или ЭРХПГ.

При появлении гастроэнтерологических симптомов у пациента с умеренным риском РПЖ (XII с длительным анамнезом более 10–20 лет; курение в течение более 10 лет, профессиональные вредности, дебют сахарного диабета любого типа в последние 6 месяцев) показано выполнение КТ органов брюшной полости по панкреатическому протоколу (4 фазы исследования), ЭГДС, общего анализа крови, определение уровней сывороточной липазы, амилазы и СА 19-9 [8]. При отсутствии изменений проводится контрольное трансабдоминальное УЗИ

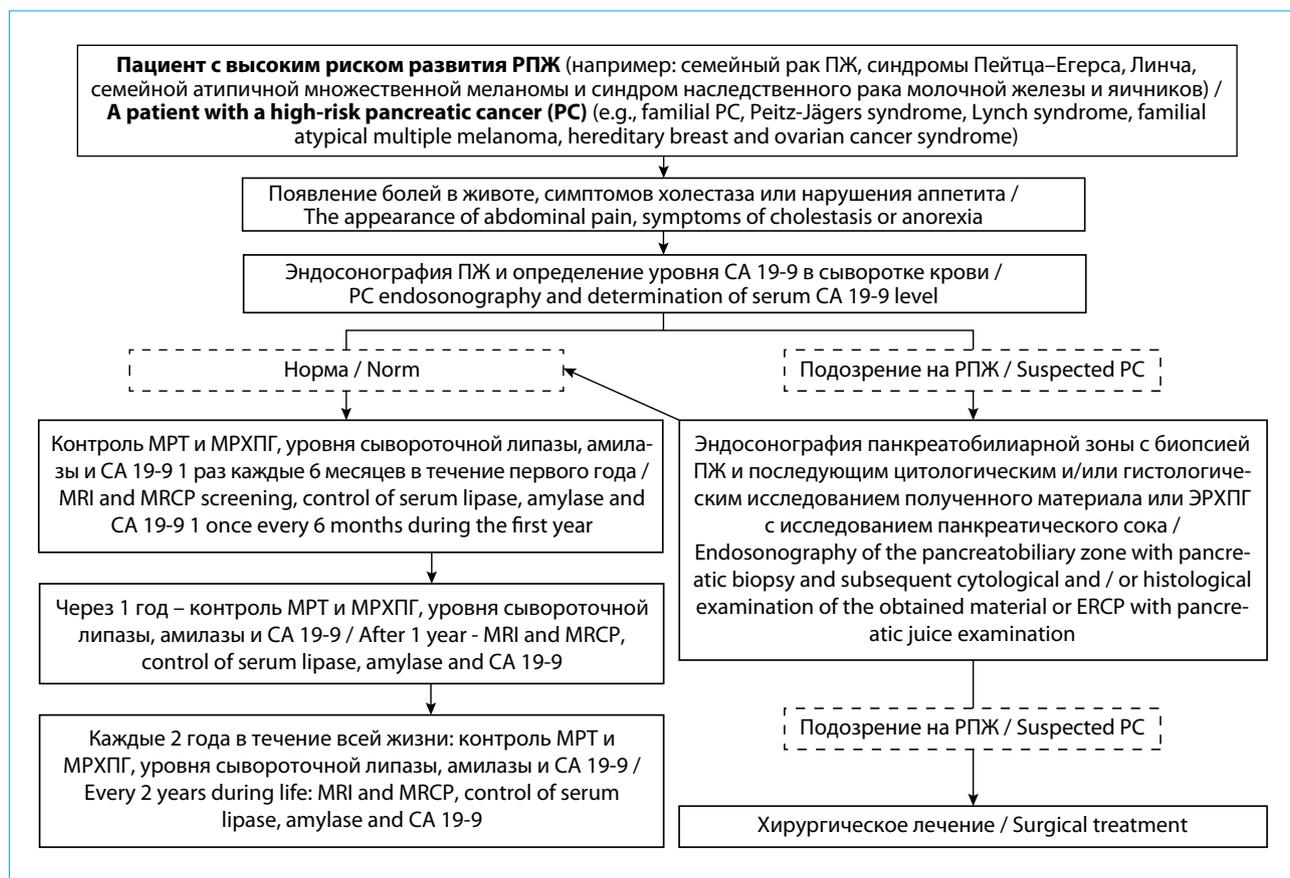


Рис. 6. Алгоритм действий врача при подозрении на РПЖ

Fig. 6. Algorithm of actions when pancreatic cancer is suspected

органов брюшной полости 1 раз в 6 мес. При выявлении изменений по показаниям выполняется эндосонография панкреатобилиарной зоны с биопсией ПЖ и последующим цитологическим и/или гистологическим исследованием полученного материала или ЭРХПГ.

При возникновении симптомов у пациента из группы низкого риска РПЖ (отсутствие факторов риска) показано проведение трансабдоминального УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, общего анализа крови, определение уровней сывороточной липазы, амилазы, IgG4, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина и СА 19-9 [9]. При выяв-

лении изменений проводится КТ органов брюшной полости по панкреатическому протоколу (4 фазы исследования), после этого по показаниям выполняется эндосонография панкреатобилиарной зоны с биопсией ПЖ и последующим цитологическим и/или гистологическим исследованием полученного материала или ЭРХПГ.

При выявлении изменений, соответствующих РПЖ без отдаленных метастазов, показано направление пациента в хирургическое учреждение, профильное по хирургии поджелудочной железы [10–12]. При обнаружении признаков РПЖ на метастатической стадии показано направление пациента в учреждение онкологического профиля.

### Литература / References

1. Barone E., Corrado A., Gemignani F., Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. Arch. Toxicol. 2016, Nov;90(11):2617–42.
2. Frič P., Škrha J., Šedo A. et al. Early pancreatic carcinogenesis – risk factors, early symptoms, and the impact of antidiabetic drugs. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016, Jul;28(7):e19–25. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000646
3. Santucci N., Facy O., Ortega-Deballon P. et al. CA 19-9 predicts resectability of pancreatic cancer even in jaundiced patients. Pancreatol. 2018, Sep;18(6):666–70. DOI: 10.1016/j.pan.2018.07.001
4. Toft J., Hadden W.J., Laurence J.M. et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. Eur. J. Radiol. 2017, Jul;92:17–23. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.04.009
5. Best L.M., Rawji V., Pereira S.P. et al. Imaging modalities for characterising focal pancreatic lesions. Cochrane Database Syst. Rev. – 2017, Apr. 17;4:CD010213. DOI: 10.1002/14651858.CD010213.pub2
6. Lu Y., Chen L., Li C. et al. Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography-elastography in the evaluation of solid pancreatic masses: a meta-analysis and systematic review. Med. Ultrason. 2017, Apr. 22;19(2):150–58. DOI: 10.11152/mu-987
7. Paiella S., Salvia R., De Pastena M. et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review and proportion

- meta-analysis of screening results. *Pancreatol.* 2018, Jun;18(4):420–8. DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.002
8. *Chari S.T.* Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Semin. Oncol.* 2007, Aug;34(4):284–94.
  9. *Kurahara H., Maemura K., Mataka Y. et al.* A Therapeutic Strategy for Resectable Pancreatic Cancer Based on Risk Factors of Early Recurrence. *Pancreas.* 2018, Jul;47(6):753–8. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001066
  10. *Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и др.* Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. М., 2017. [*Alieva S.B., Gladkov O.A., Zagainov V.E. et al.* Pancreatic cancer. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia. M., 2017 (In Rus.)].
  11. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [*Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A.* Pancreatic disease. A practical guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (In Rus.)].
  12. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [*Gastroenterology. National guidelines / Ed. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina.* Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (In Rus.)].

## Заключение

Раннее выявление онкологических заболеваний пищеварительной системы требует от врачей первичного звена здравоохранения хорошего знания факторов риска их развития и предраковых заболеваний. Это позволяет при первом знакомстве с пациентом отнести его в группу высокого или низкого риска рака соответствующей

локализации. Последующий алгоритм действий врача, дифференцированный в зависимости от группы риска, в которую попадает пациент, дает возможность врачу контролировать течение предраковых заболеваний и диагностировать злокачественную опухоль на ранней стадии ее развития.

## Сведения об авторах

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kont087@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Маев Игорь Вениаминович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

**Каприн Андрей Дмитриевич** — доктор медицинских наук, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kaprin@mail.ru; 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.

**Агапов Михаил Юрьевич** — доктор медицинских наук, врач-эндоскопист, ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Контактная информация: misha\_agapov@mail.ru; 198255, г. Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56.

**Андреев Дмитрий Николаевич** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: dna-mit8@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

**Водолеев Александр Сергеевич** — кандидат медицинских наук, зав. отделением эндоскопии по клинической работе, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: asvodoleev@list.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5151-7718>

## Information about the authors

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal gastroenterologist.

Contact information: kont07@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Igor V. Mayev** — Dr. Si. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

**Andrey D. Kaprin** — Dr. Si. (Med.), RAS Academician, General Director, National Medical Research Radiological Center. Contact information: kaprin@mail.ru; 249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

**Mikhail Yu. Agapov** — Dr. Si. (Med.), Endoscopy doctor, St.-Petersburg City Oncology Clinic.

Contact information: misha\_agapov@mail.ru; 198255, St. Petersburg, Prospect Veteranov, 56.

**Dmitry N. Andreyev** — Assist. Prof., Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya Str., 20, building 1.

**Alexander S. Vodoleev** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Endoscopy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of “National Medical Research Radiological Center”.

Contact information: asvodoleev@list.ru; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5151-7718>

**Жаркова Мария Сергеевна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Королев Михаил Павлович** — доктор медицинских наук, зав. кафедрой общей хирургии с курсом эндоскопии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Контактная информация: korolevmp@yandex.ru; 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 56.

**Кучерявый Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.

Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

**Лапина Татьяна Львовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Охлобыстин Алексей Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pancreat\_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Павлов Чавдар Савов** — заведующий кафедрой терапии института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: chpavlov@mail.ru; 252844, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5.

**Параскевова Анна Владимировна** — врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: paraskevova.anna@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Maria S. Zharkova** — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Hepatology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Mikhail P. Korolev** — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of General Surgery with Endoscopy Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: korolevmp@yandex.ru; 191014, St. Petersburg, Liteyny prospect, 56.

**Yury A. Kucheryavyi** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases and Gastroenterology Propedeutics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology.

Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

**Tatiana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Marina V. Mayevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Aleksey V. Okhlobystin** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pancreat\_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Chavdar S. Pavlov** — Departmental Head, Therapeutic Department, Institute of Vocational Education and Training, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: chpavlov@mail.ru; 252844, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 5.

**Anna V. Paraskevova** — Physician, Department of Functional Diagnostics, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: paraskevova.anna@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Пирогов Сергей Сергеевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии Национальный медицинский исследовательский центр радиологии им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: pirogov@mail.ru;  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-002-8101-2155>

**Полуэктова Елена Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: polouektova@rambler.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Румянцева Диана Евгеньевна** — врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Царьков Петр Владимирович** — доктор медицинских наук, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, Университетская клиническая больница № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Шептулин Аркадий Александрович\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: arkalsherp@gmail.com;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Шифрин Олег Самуилович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: oleg\_shifrin@mail.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

**Sergey S. Pirogov** — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Endoscopy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of “National Medical Research Radiological Center”.  
Contact information: pirogov@mail.ru;  
125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-002-8101-2155>

**Elena A. Poluektova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: polouektova@rambler.ru;  
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Diana V. Rumyantseva** — Physician, Gastroenterology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Alexander S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Petr V. Tsarkov** — Dr. Sci. (Med.), Director, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, building 1.

**Arkady A. Sheptulin\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics, Medical faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: arkalsherp@gmail.com;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str. 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Oleg S. Shifrin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Gepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: oleg\_shifrin@mail.ru;  
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 15.08.2019 Принята после доработки: 16.09.2019 Опубликована: 30.10.2019  
Submitted: 15.08.2019 Revised: 16.09.2019 Published: 30.10.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# Эспумизан®

СИМЕТИКОН

## За высокое качество УЗИ!



Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине **рекомендует** использование препарата **Эспумизан®** при проведении подготовки к ультразвуковому исследованию<sup>1</sup>



## Применение препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ:

- Повышает четкость изображения
- Помогает улучшить диагностику заболеваний органов брюшной полости<sup>1</sup>

Схема применения препарата Эспумизан® при подготовке к УЗИ<sup>2</sup>:



За день до исследования

Утром в день исследования

2 капсулы x 3 раза в день

2 капсулы

1. Митьков В.В. Влияние подготовки пожилого пациента к проведению ультразвукового исследования органов брюшной полости на качество диагностики. // Гастроэнтерология./ приложение Consilium Medicum, №2, 2009г., стр.46-47.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эспумизан®

Информация для специалистов здравоохранения. Показания к применению: симптомы метеоризма; симптомы избыточного газообразования; кишечные колики; подготовка к диагностическим исследованиям органов брюшной полости и малого таза; отравление тензидами, моющими средствами, содержащими пенообразующие вещества. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, кишечная непроходимость, детский возраст до 6 лет (только для капсул). Побочное действие: побочных эффектов при приеме препарата Эспумизан® не наблюдалось. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению Эспумизан® от 16.12.2015 г. Отпускается без рецепта. RU-ESP-03-2019, 19.03.2019 г.

# «ДА»

## СЧАСТЛИВЫМ МОМЕНТАМ!

### Первый и единственный ингибитор ИЛ12/23. Новый класс ГИБП для лечения болезни Крона<sup>1,2</sup>

- Быстрый клинический ответ и контроль маркеров воспаления с 3 недели терапии<sup>\*3</sup>
- Долгосрочная клиническая ремиссия: 72,6% пациентов в ремиссии через 2 года терапии<sup>4</sup>
- Переносимость, сопоставимая с группой плацебо<sup>3,4</sup>

#### ССЫЛКИ:

1. Электронный ресурс от 28.08.2019 URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Armuzzi A. et al. Digestive and Liver Disease Volume 50, Issue 7, July 2018, Pages 653-660

3. Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016;375:1946-60
4. Sandborn et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):65-77

\* достоверное различие по сравнению с плацебо с 3 недели лечения  
ИЛП – интерлейкин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

**Регистрационный номер** – ЛСР-008465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ), № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 МГ). **Торговое наименование препарата** – Стелара®. **Международное непатентованное наименование** – устекинумаб. **Лекарственная форма** – концентрат для приготовления раствора для инфузий (130 мг), раствор для подкожного введения (45/90 мг). **Фармакотерапевтическая группа** – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению. Блещный псориаз** (ЛСР-008465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ). Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью блещного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориазический артрит** (ЛСР-008465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ). Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориазическим артритом (ПА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона** (ЛСР-008465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ) и № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 МГ). Препарат Стелара® предназначен для: **индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни, у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 12 лет (по показанию «блещный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориазический артрит» и «болезнь Крона»); беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные новообразования в анамнезе, пожилой возраст, у пациентов, получающих или ранее получавших иммунодепрессивные препараты, особенно если такая терапия связана с анафилактикой. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность.** В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержки развития при применении доз, примерно в 45 раз превышающих самую высокую эквивалентную дозу, предназначенную для применения у пациентов с псориазом. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакцию, развивающуюся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара® нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара® следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери превышает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара® с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара® системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» предназначен для внутривенного введения. Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Блещный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Инцизирующая терапия 130 мг. Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, инцизирующее введение внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения инцизирующей дозы препарат Стелара® вводят подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения». Поддерживающая терапия 45/90 мг. Последующие подкожные введения препарата осуществляются 1 раз каждые 12 недель. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении препарата в течение 12 недель, дальнейшее лечение может быть возобновлено при увеличении частоты введения до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прекращении терапии используется следующая схема: **Дети. Блещный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула:  $масса\ тела\ (кг) \times 0,0083\ (мл/кг)$ . Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочные действия. Частоты. Инфекции и инвазии:** инфекции верхних дыхательных путей, насморк, синусит. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны дыхательной системы:** острое воспаление слизистой оболочки глотки и средостения; орофарингеальная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд, нечасто: акне. **Нечасто:** пустулезный псориаз. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** боль в спине, миалгия, артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения. **Нарушения со стороны иммунной системы:** Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). **Редко:** серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек). **Передозировка.** При однократном введении препарата до 8 мг/кг не отмечалось токсичности с иммунодепрессантами или иммуноглобулинами. При развитии тяжелой инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получавших препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или иммуноглобулинами не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунизация.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунизацию аллергическими заболеваниями, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58. **Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!**

ТАБЛИЦА 1. ИНЦИРИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА® (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)<sup>1</sup>

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

<sup>1</sup> Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)