

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Лечебный факультет
НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко
Кафедра факультетской хирургии №1

О.Э. ЛУЦЕВИЧ, К.Э. МИРОНОВ, Л.И. ВАРДАЕВ

РАК ЖЕЛУДКА

Учебник

Российский университет медицины
Москва, 2024

УДК – 616.33-006.6

ББК – 55.6

Л86

ISBN:

DOI:

Рецензенты:

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – заведующий кафедрой общей хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), главный хирург Медицинского центра Управления делами Мэра и Правительства Москвы, д.м.н., профессор

Израилов Роман Евгеньевич – руководитель отдела высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

Габуния Зураб Ричардович – д.м.н., профессор, кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Составители:

Луцевич Олег Эммануилович (ред.), заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Миронов Константин Эдуардович, к.м.н, доцент кафедры факультетской хирургии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач-хирург-онколог ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»

Вардаев Леван Ионанович, к.м.н, доцент кафедры факультетской хирургии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач-хирург-онколог ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»

Рак желудка: Учебник / О.Э. Луцевич, К.Э. Миронов, Л.И. Вардаев; - М.: РИО Российский университет медицины, 2024. - 311 с. с илл.

Представленный учебник содержит структурированный обзор современных методик диагностики, лечения и профилактики рака желудка. В нем отражены молекулярные патогенетические механизмы, морфологические характеристики и клинические проявления рака желудка. Издание включает данные по стадированию опухолей, биомаркерам, а также новейшим достижениям в области хирургического и лекарственного лечения, в том числе таргетной и иммунотерапии. Особое внимание уделено важности ранней выявляемости заболевания и мониторингу пациентов. Материал изложен в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, разработанных Ассоциацией онкологов России и Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Издание предназначено для обучающихся, осваивающих основную профессиональную образовательную программу высшего образования – программу ординатуры по специальности 31.08.67 Хирургия, 31.08.57 Онкология, 31.08.54 Общая врачебная практика, а также для практикующих врачей всех специальностей.

Рекомендовано к изданию Учебно-методическим Советом Росунимед (протокол №9 от 25.09.2024 г)

© Российский университет медицины, 2024

© О.Э. Луцевич, К.Э. Миронов, Л.И. Вардаев, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	8
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	10
Глава 1. ПРЕДИСЛОВИЕ	13
ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА	14
Развитие хирургии.....	15
Другие типы резекции	19
Причины смерти	22
Субтотальная резекция желудка или гастрэктомия?	24
Роль лимфодиссекции	25
Классификация рака желудка.....	27
Гастрэктомия – «Gastrectomy totale de principe»	27
Гастрэктомия по необходимости – «Gastrectomy de nécessité»	28
Показания к гастрэктомии и субтотальной резекции желудка.....	29
Качество жизни после резекции желудка.....	29
Субтотальная резекция желудка против гастрэктомии.....	30
Систематическая лимфодиссекция	30
Системная адъювантная химиотерапия рака желудка	34
Интраоперационная лучевая терапия	41
Свободно циркулирующие опухолевые клетки.....	43
Глава 2. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА	47
АНАТОМИЯ ЖЕЛУДКА.....	47
ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА	61
Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА.....	67
ВВЕДЕНИЕ	67
Исторический очерк.....	68
ЭТИОЛОГИЯ	69
Инфицирование H.pylori.....	70
Инфицирование вирусом Эпштейна-Барр	72
Неинфекционные факторы риска и образ жизни.....	74
Наследственность	78

Фоновые заболевания	86
Предраковые изменения.....	94
ТЕНДЕНЦИИ К СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ	97
Глава 4. КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА.....	99
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПО ЛАУРЕНУ	99
МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА	100
КЛАССИФИКАЦИЯ АТЛАСА РАКОВОГО ГЕНОМА	103
МЕЖДУНАРОДНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ	112
СТАДИРОВАНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА ПО СИСТЕМЕ TNM-8	114
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ГРАДАЦИЯ АДЕНОКАРЦИНОМ ЖЕЛУДКА.....	120
ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МКБ-10.....	121
ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МКБ-11.....	121
КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА.....	122
Глава 5. МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА.....	125
ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ.....	126
ВИДЫ МЕТАСТАЗОВ	127
Лимфогенное метастазирование рака желудка.....	127
Гематогенное метастазирование рака желудка	140
Имплантационное метастазирование рака желудка	142
Редкое метастазирование рака желудка.....	142
Глава 6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	147
Глава 7. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	152
ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ.....	152
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	153
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	154
Эзофагогастродуоденоскопия	154
Эндосонография.....	167
Рентгенография	169
Ультразвуковое исследование	170
Компьютерная томография	171
Позитронно-эмиссионная томография	172

Диагностическая лапароскопия.....	174
Биопсия	176
ДРУГИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	178
Патолого-анатомическое исследование.....	178
Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных новообразований желудка	180
Оценка лечебного патоморфоза	182
Дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования.....	183
Глава 8. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА	187
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	187
Лечение раннего рака	187
Лечение местно-распространенного рака	199
Паллиативные и симптоматические операции	217
ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	227
Лекарственная терапия.....	228
Лекарственная терапия первично неоперабельного рака желудка	231
Глава 9. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.....	244
РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.....	244
ПОЗДНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	246
Демпинг-синдром.....	246
Синдром приводящей петли.....	251
Синдром отводящей петли	259
Ру-стаз-синдром	260
Билиарный рефлюкс-гастрит.....	262
Постваготомическая диарея.....	265
Рефлюкс-эзофагит	266
Острый послеоперационный панкреатит	268
Метаболические расстройства	274
Глава 10. РАК КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА.....	279
Клинико-патологические характеристики рака культи желудка.....	280
Регионарное метастазирование при раке культи желудка	281

Малоинвазивные методы лечения рака культи желудка	282
Хирургическое лечение при раке культи желудка	283
Глава 11. РЕАБИЛИТАЦИЯ	288
ПРЕДРЕАБИЛИТАЦИЯ	288
Первый этап реабилитации (послеоперационная реабилитация)	289
Второй этап реабилитации	290
Третий этап реабилитации	291
Реабилитация при проведении химиотерапии	291
Глава 12. ПРОФИЛАКТИКА	293
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	295
ПРИЛОЖЕНИЯ	297
ЛИТЕРАТУРА	302

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

18-ФДГ – Фтордезоксиглюкоза	TNF – tumor necrosis factor – фактор некроза опухоли – ФНО
5-ФУ – 5-фторурацил	TRG – Tumor Regression Grade – оценка лечебного патоморфоза
12-ти п.к. – 12-типтерстная кишка	VEC – vessels within epithelial circle pattern – паттерн сосудов внутри эпителиального кольца
ЕАР – Этопозид, Адриамицин, Цисплатин – режим химиотерапии	WLE – white light endoscopy – эндоскопия в режиме белого света
EMR – эндоскопическая резекция слизистой оболочки (Endoscopic Mucosal Resection)	WOS – white opaque substance – белые непрозрачные поля
FAM – Фторурацил — Fluorouracil, Доксорубицин — Adriamycin, Митомин — Mitomycin – режим химиотерапии	АГ – артериальная гипертензия
FAMTX – 5-фторурацил, Адриамицин, Метотрексат – режим химиотерапии	АКТГ – адренокортикотропный гормон
FISH – Флуоресцентная гибридизация in situ – fluorescence in-situ hybridization	АРГ – Атлас ракового генома
HER2/neu – Human Epidermal growth factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста человека	АТФ – аденозин-трифосфорная кислота
HCl – соляная кислота	БДУ – без дополнительного уточнения
H.pylori – Helicobacter pylori	ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
IL – интерлейкин	ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
LBC – light blue crest – «голубые гребни»	Г-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
MiNENs – Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm – Смешанная нейроэндокринная-ненейроэндокринная неоплазия	ГИС – гибридизация in situ
ММС-СН – введение митоминина С на частицах активированного угля	ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
NBI – narrow band imaging - узкоспектральная эндоскопия	ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
SLC – spring and loop clip – пружина и петля с клипсой	ЗНО – злокачественное новообразование
TCGA – The Cancer Genome Atlas – Классификация Атласа ракового генома (АРГ)	ИБС – ишемическая болезнь сердца
TNM-8 – Классификация злокачественных опухолей TNM (Tumor Nodus Metastasis), Объединенного американского комитета по раку (AJCC - American Joint Committee on Cancer), 8-й пересмотр	ИГХ – иммуногистохимическое исследование
	ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия
	ИПП – ингибиторы протонной помпы
	КЛЭМ – конфокальная лазерная эндомикроскопия
	КТ – компьютерная томография
	ЛФК – лечебная физкультура
	МАИР – Международное агентство по изучению рака
	МАП – MutYH–ассоциированный полипоз

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКБ-11 – международная классификация болезней 11-го пересмотра

МКБ-О – международная классификация болезней – онкология

МРХПГ – магнитная резонансная холангио-панкреатография

ОПП – острый послеоперационный панкреатит

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЖ – рак желудка

РОД – разовая очаговая доза

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СОД – суммарная очаговая доза

СРБ – С-реактивный белок

СРЛД – систематическая расширенная лимфодиссекция

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография (эндосонография)

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Время до прогрессирования болезни – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни без учета смерти пациента от причин, не связанных с прогрессированием процесса.

Общая выживаемость – интервал времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины.

Безрецидивная выживаемость – интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни, развития второй опухоли или смерти пациента от любой причины. Применяется в случае радикального лечения при локализованном процессе.

Выживаемость без прогрессирования – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни или смерти пациента от любой причины.

Курс химиотерапии – период времени, исчисляемый с первого до последнего дня введения цитостатиков.

Цикл химиотерапии – период времени, исчисляемый с первого дня первого введения цитостатиков до планируемого первого дня следующего курса, включает в себя дни введения препаратов и плановый перерыв между курсами.

Операция в объеме R0 (радикальная операция) – удаление пораженного органа в пределах здоровых тканей вместе с зонами регионарного метастазирования без остаточных проявлений опухолевого процесса.

Операция в объеме R1 – удаление пораженного органа в пределах здоровых тканей вместе с зонами регионарного метастазирования с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (в краях резекции).

Операция в объеме R2 – удаление пораженного органа вместе с зонами регионарного метастазирования с оставлением видимых проявлений опухолевого процесса.

Полный эффект, или полная регрессия опухоли – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель.

Частичный эффект, или частичная регрессия – уменьшение суммы измеряемых опухолевых очагов на 30% и более на срок не менее 4-х недель при отсутствии явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

Предреабилитация – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

Прогрессирование болезни – увеличение суммы измеряемых очагов на 20 % и более по сравнению с наименьшей суммой, зарегистрированной в процессе лечения и/или наблюдения, или появление хотя бы одного нового очага.

Симптоматическое лечение – комплекс лечебных мероприятий, направленных на устранение наиболее тягостных проявлений опухолевого процесса, либо на лечение осложнений или коррекцию последствий, связанных с противоопухолевым лечением.

Стабилизация болезни – уменьшение суммы измеряемых очагов менее чем на 30% или увеличение суммы измеряемых очагов менее чем на 20% при отсутствии новых очагов или явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

Глава 1. ПРЕДИСЛОВИЕ

Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев заболевания раком желудка. В связи с этим ВОЗ объявила это заболевание глобальной проблемой общественного здравоохранения. РЖ, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований, а также 4-й ведущей причиной смерти от рака во всем мире [1,2]. Несмотря на определенный прогресс, достигнутый в области лечения рака, выживаемость пациентов с раком желудка остается низкой, что подчеркивает необходимость разработки стратегий первичной и вторичной профилактики [3]. В большинстве стран мира заболеваемость и смертность от РЖ постепенно снижаются, особенно в развитых странах [3]. Однако последние исследования показали тревожную тенденцию роста заболеваемости среди людей молодого возраста (<50 лет) [4].

Заболеваемость РЖ характеризуется значительной географической гетерогенностью, причем более 50% новых случаев приходится на развивающиеся страны. Риск развития рака желудка значительно варьирует, причем разница между группами населения с самым высоким и самым низким риском составляет 15–20 раз. К регионам с самым высоким риском относятся Восточная Азия (Китай и Япония), Восточная Европа, Центральная и Южная Америка. Напротив, к регионам с более низким риском относятся Южная Азия, Северная и Восточная Африка, Северная Америка, Австралия и Новая Зеландия [5].

За последние 25 лет достижения современной медицины в понимании этого заболевания достигли значительных высот. Произошёл революционный прогресс как в понимании рака желудка как гетерогенного заболевания с различными подтипами, так и в разработке мультидисциплинарных стратегий лечения — от малоинвазивных методик до новых химиотерапевтических препаратов. Мы значительно улучшили понимание этих различий, и с развитием

молекулярной характеристики рака желудка они становятся все более явными. Это, как ожидается, приведет к разработке более целенаправленных подходов к лечению различных форм рака желудка.

Этот учебник предлагает всесторонний и актуальный обзор ключевых аспектов рака желудка. Все материалы собраны из современных научных источников, основанных на доказательной медицине, и охватывают все аспекты заболевания – от исторических ракурсов и эпидемиологии до хирургических подходов и онкологических методов лечения до самых инновационных, которые улучшат понимание этого сложного заболевания.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Анализ истории развития лечения РЖ способствует более глубокому пониманию различных лечебных тактик.

При изучении архивных трудов выдающихся врачей и ученых XIX века обнаруживаются интересные взаимосвязи между прошлым и заключениями, основанными на опыте [6].

Развитие лечения рака желудка насчитывает более века. Первопроходцами в этой области стали выдающиеся хирурги, такие как Теодор Бильрот из Вены (**Рис.1**) и Джон Джонс из США, а также множество врачей и ученых, которые продолжают исследовать эту тему по сей день.

В 2024 г изучение исторических связей в лечении рака желудка позволило глубже понять лечебные тактики, развивавшиеся на протяжении более 140 лет.

В многочисленных исследованиях были проанализированы самые разные методы лечения рака, применявшиеся на протяжении десятилетий. Изучение этих стратегий, накопленных за столь длительный период, может вдохновить преданных



Рис.1 Теодор Бильрот
(1887)

своему делу врачей и ученых на разработку новых идей и концепций в области лечения [7].

Современный взгляд на неудачи прошлых исследований может помочь сделать жизненно важные выводы для предстоящей работы и стать источником мотивации.

Изучение истории различных методов лечения открывает дополнительные перспективы: возможно, ключевая деталь, до сих пор остававшаяся незамеченной, станет решающим фактором в развитии современных подходов.

Развитие хирургии

Идея выполнения резекции желудка при раке пилорического отдела принадлежит доктору Джону Джонсу, первому профессору хирургии Королевского колледжа и соучредителю Нью-Йоркской больницы. В 1775 году Джонс написал первый американский учебник по хирургии. Примерно в 1800 году, потрясенный мучительной смертью друга от рака пилорического отдела, он решил провести резекцию привратника на собаках и кроликах. Хотя эти попытки оказались неудачными, они стали важным шагом на пути к будущим достижениям в хирургии.

В конце XVIII и начале XIX вв время для такой хирургии еще не пришло. Для решения проблем желудочной хирургии необходимо было сначала решить три задачи:

1. Техника наложения серо-серозного шва (Лемберт, 1826),
2. Антисептическое лечение ран (Земмельвейс, 1847, Листер, 1867)
3. Обезболивание при таких объемных операциях (Джексон, 1841, Мортон, 1846).

В 1874 году профессор Бильрот поручил своим ассистентам Карлу Гуссенбауэру и Александеру фон Винивартеру разработать технику операции на собаках, готовясь к проведению подобных операций у людей. Гуссенбауэр разработал методику формирования анастомоза, используя швы Лемберта. Однако из семи собак выжили лишь две: две погибли из-за несостоятельности

анастомоза, одна — от контактной инфекции, а другие две — вследствие кишечной непроходимости.

В ходе этих экспериментов на животных удалось решить ряд важных задач: во-первых, у пяти из семи собак анастомозы оказались состоятельными; во-вторых, серозная оболочка между желудком и двенадцатиперстной кишкой успешно регенерировала; в-третьих, лигирование сосудов вдоль малой и большой кривизны желудка не приводило к некрозу тканей *in situ*.

Гуссенбауэр и Винивартер продемонстрировали, что две выжившие собаки могли есть и глотать пищу, как здоровые животные, и, более того, после реабилитации их поведение не отличалось от поведения здоровых собак. Через восемь месяцев после операции была проведена секция выживших собак, которая выявила проходимость анастомоза у обеих, хотя у одной собаки в зоне анастомоза образовалась пептическая язва.

Параллельно с экспериментами на животных Гуссенбауэр и Винивартер провели ретроспективное изучение отчетов патологоанатомов о пациентах, умерших от рака пилорического отдела в период с 1817 по 1873 год. Этот анализ показал, что у 41,1% (у 223 из 542) пациентов с раком пилорического отдела не было метастазов, однако погибли они из-за опухолевой кахексии, вызванной стенозом привратника.

Еще один факт, имеющий большое практическое значение, был выявлен Гуссенбауэром. Он обнаружил, что у 32% пациентов (у 172 из 542) опухоль была нефиксированной и подвижной. Эти данные позволили предположить, что у определённой группы пациентов возможно полное излечение путем резекции участка с опухолью в пилорическом или антральном отделах желудка.

Обобщив результаты исследований на животных и ретроспективных клинических наблюдений, Гуссенбауэр сделал вывод: «...для лечения рака желудка, локализующегося в области привратника и часто приводящего к летальному исходу из-за стеноза и его последствий, следует проводить резекцию желудка» [6].

В 1879 году Бильрот заявил на заседании хирургического общества, что после успешного лечения ущемленной бедренной грыжи с наложением швов на тонкую кишку и успешного ушивания стенки желудка после несчастного случая пришло время, чтобы хирурги решились на резекцию желудка, не опасаясь, что жидкость в желудке помешает *sanatio per primam* (заживлению первичным натяжением). Вдохновленные сказанным, два его современника, хирург Жюль Эмиль Пеан в Париже 9 апреля 1879 года и Людвик Ридигер в Хелмно, Польша, 16 ноября 1880 года, попытались выполнить резекцию желудка, однако обе попытки оказались неудачными.

Бильроту пришлось ждать еще 5 лет, прежде чем подходящий пациент для резекции привратника поступил в Главный госпиталь в Вене.

Сложности с поиском таких пациентов усугублялись отсутствием рентгенографии, которая тогда еще не была доступна для диагностики подобных заболеваний. Диагноз ставился лишь на основании тщательного сбора анамнеза и пальпации опухоли. 25 января 1881 года 43-летняя жительница Вены Тереза Геллер была направлена в клинику Бильрота. В течение 3,5 месяцев она страдала от типичных симптомов стеноза привратника. При обследовании выявлено, что справа от пупка у нее определялась подвижная опухоль размером с кулак. Несмотря на выраженную слабость пациентки, Бильрот решился на резекцию привратника — операцию, которую он тщательно спланировал заранее.

Операция Billroth I (Рис. 2) под хлороформным наркозом длилась 1,5 ч. На следующее утро пациентка чувствовала



Рис.2 Дистальная резекция желудка по Бильрот I

лишь небольшую боль в животе, пульс был 110 ударов в 1 минуту, температура – 39°C – поздно вечером. В течение последующих 3-х дней изменений не отмечалось. На 4-й день после операции пациентка начала есть кашеобразную пищу.

Патологоанатомическое заключение: представлен резецированный желудок. Большая кривизна длиной 14,5 см, малая – 10 см. Определяется участок здоровой двенадцатиперстной кишки до 2 см. По большей кривизне определялось два инфильтрированных опухолью лимфатических узла. Микроскопически опухоль представляла собой муцинозную аденокарциному, прорастающая субсерозно (**Рис.3**).



Рис.3 Желудок пациентки, которой 25 января 1881 года Бильрот выполнил первую успешную резекцию желудка. Пациентка умерла 23 мая 1881 года, от рецидива заболевания. *Музей истории медицины, Вена, Австрия*

На 6-й день после операции была впервые сменена раневая повязка. Заживление раны происходило первичным натяжением, часть швов была снята. Оставшиеся швы сняты на следующий день. В течение следующей недели пациентка начала питаться. На 22-е сутки выписана из больницы. К этому времени с аппетит полностью восстановился. Пациентка могла есть различные мясные блюда.

До 3 марта она находилась под регулярным наблюдением врача общей практики. Состояние пациентки постоянно улучшалось, и она ела все, что ей

хотелось. Однако к концу апреля у нее возник рецидив заболевания. Тереза Геллер умерла 23 мая 1881 года в клинике Бильрота при Главном госпитале Вены.

Выступая 25 февраля 1881 года перед хирургическим обществом в Вене, Бильрот поделился опытом своей первой успешной резекции желудка и историей пациентки. В своем докладе он обобщил ключевые моменты:

1. Резекция антрального отдела и последующих частей желудка не оказывает негативного влияния на пищеварение пациента.
2. Попадание шовного материала в область анастомоза не представляет серьезной проблемы.
3. Бильрот предполагал возможность незначительного стеноза просвета анастомоза, однако считал, что это не приведет к клинически значимым последствиям, поскольку подобные случаи не вызывали осложнений у пациентов с резекцией тонкой кишки.
4. Рецидив рака у пациентки был предсказуем, так как спаечные сращения, обнаруженные во время операции, могли иметь опухолевое происхождение.

В заключение своего выступления Бильрот сказал: «На данном этапе мы должны быть удовлетворены тем, что резекция желудка может быть успешно выполнена. Я могу только заверить вас, что госпожа Тереза Хеллер чувствовала себя гораздо лучше с первых суток после операции; она не испытывала боли и у нее больше не было приступов рвоты».

Другие типы резекции

Вслед за этим в 1885 году Бильрот разработал второй метод резекции желудка. После резекции привратника культи двенадцатиперстной кишки и желудка ушивали наглухо и создавали новое соустье между культей желудка и тощей кишкой. При этом он выполнял переднюю гастроэнтеростомию, но понимал, что проведение операции Billroth II (**Рис. 4**) является своего рода промежуточной операцией [8]. Причиной этому служил обратный заброс в

желудок из 12-ти п.к. (*circulus vitiosus*), возникающий при передней гастро-дуоденостомии.

Кохер требовал, чтобы после удаления опухоли культи желудка была наглухо ушита, после чего выполнялось формирование гастроэнтероанастомоза на задней стенке желудка. Таким образом, он придерживался мнения, что можно избежать осложнений, которые иногда наблюдаются при формировании гастроэнтероанастомоза на передней стенке желудка при Billroth II. Тем не менее, и этот метод, и метод Billroth I имели один и тот же недостаток – они могли быть выполнены только в том случае, если отсутствовало натяжение линии швов двенадцатиперстной кишки и желудка [9].

После первой успешной резекции желудка по методу Billroth I, в 1883 году в Цинциннати Коннор совершил прорыв, впервые выполнив гастрэктомию у 50-летней женщины с распространённым раком желудка. Это была первая в мире

гастрэктомия, выполненная у человека.

Но, к сожалению, пациентка умерла во время операции [10].

В 1897 году швейцарский хирург Карл Шлаттер выдвинул блестящую идею — провести первую в истории эзофагоэнтеростомию после гастрэктомии. Этот шаг открыл путь для множества последующих вариантов операций на основе гастрэктомии. Шлаттер выполнил транспозицию петли тонкой кишки к пищеводу впереди ободочной кишки. После продольной энтеротомии длиной около 1,5 см он сформировал циркулярный анастомоз.

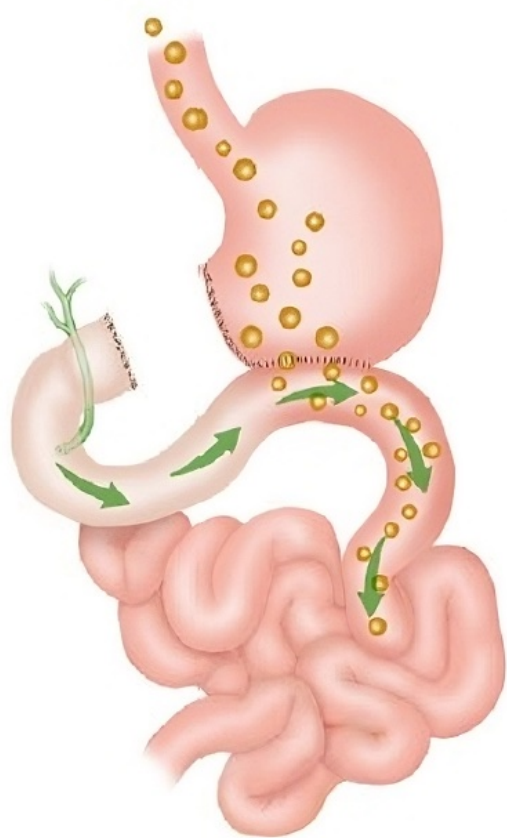


Рис.4 Дистальная резекция желудка по Бильрот II

Его пациентка набрала 8,5 кг за 9 месяцев после операции, однако спустя

14 месяцев скончалась из-за рецидива рака и метастазов в печень [11]. Несмотря на то, что при вскрытии была обнаружена лишь небольшая оставшаяся часть желудка, этот случай стал убедительным доказательством того, что человек способен жить без желудка.

В 1898 году, через год после первой гастрэктомии Шлаттера, Макдональд успешно выполнил гастрэктомию 38-летнему пациенту, который был выписан из стационара на 13-й день без осложнений. Продолжительность жизни пациента неизвестна. В том же году Бригхем стал третьим в очереди на успешное выполнение гастрэктомии. Ему удалось сформировать анастомоз между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой у 66-летней женщины. Она прожила 2 года после операции.

На ранних этапах развития хирургии рака желудка ее нельзя было рассматривать как стандартную практику, поскольку основное внимание уделялось исследованиям и постоянному совершенствованию методов. В то время гастроэнтероанастомозы и резекция пилорического отдела получали примерно равное внимание, однако приоритет все же отдавался гастроэнтероанастомозам, особенно в ранний период до 1900 года.

Многообразие вариантов гастроэнтероанастомозов свидетельствует о значении, которое придавалось этой операции на рубеже XIX века. Это также объясняется тем, что у большинства пациентов симптомы проявлялись только на поздних стадиях заболевания, и они обращались за медицинской помощью уже тогда, когда единственным доступным вариантом оставались резекционные методы. В тот период существовало общее мнение, что удаление опухоли, включая резекцию привратника, является единственным перспективным методом лечения [12].

Гастрэктомия в то время занимала второстепенное место. Несмотря на успешное выполнение этой операции известными хирургами, в начале XX века она не пользовалась широкой популярностью среди большинства специалистов из-за технических сложностей. Периодически высказывались мнения, что экстирпация желудка, по всей вероятности, не имеет будущего [13].

Джон Финни (Финней) и Вильям Рейнхоф насчитали в литературных источниках 122 случая гастрэктомии, выполненных в период с 1884 по 1929 год по поводу рака желудка. Из них только 67 случаев были признаны истинной «тотальной гастрэктомией», то есть те, где была выполнено полное удаление желудка, включая кардию и привратник.

Обобщение данных, полученных Финнеем и Рейнхофом показывает, что сохранение части желудка, независимо от его размера, резко снижало операционные риски. Прямое сравнение с группой гастрэктомий показало снижение смертности на 28,8 % [14].

Причины смерти

Анализируя причины смерти важно учитывать состояние анестезиологического пособия. Анестезиология в то время была относительно молодой и развивающейся областью (ей насчитывалось около 50 лет), еще не полностью созревшей, в связи с чем, безусловно, являлась причиной многих инцидентов. Кроме того, правила асептики и антисептики были менее строгими по сравнению с современными стандартами, несмотря на то что термин «асептика» использовался с 1847 года. Пациентов часто оперировали голыми руками до 1890 года, когда Холстед ввел резиновые перчатки. Хирургические маски и халаты стали частью рабочей одежды хирургов еще позже.

Несмотря на относительную неопытность в вопросах гигиены и анестезии, перитонит и шок занимали ведущие позиции среди причин смертности. Эти осложнения во многом были вызваны техническими недостатками. Большинство хирургов использовали двухрядный непрерывный шов для формирования анастомозов, но справиться с несостоятельностью анастомозов было крайне проблематично [10].

Кроме того, пневмония, нередко в сочетании с гангреной легких, была другой частой причиной смерти [11]. Риск развития пневмонии возрастал с увеличением продолжительности операции.

Большое количество публикаций, посвященных гастрэктомии в 1940-1950-х годах прошлого века, свидетельствует о том, насколько интенсивно эта тема

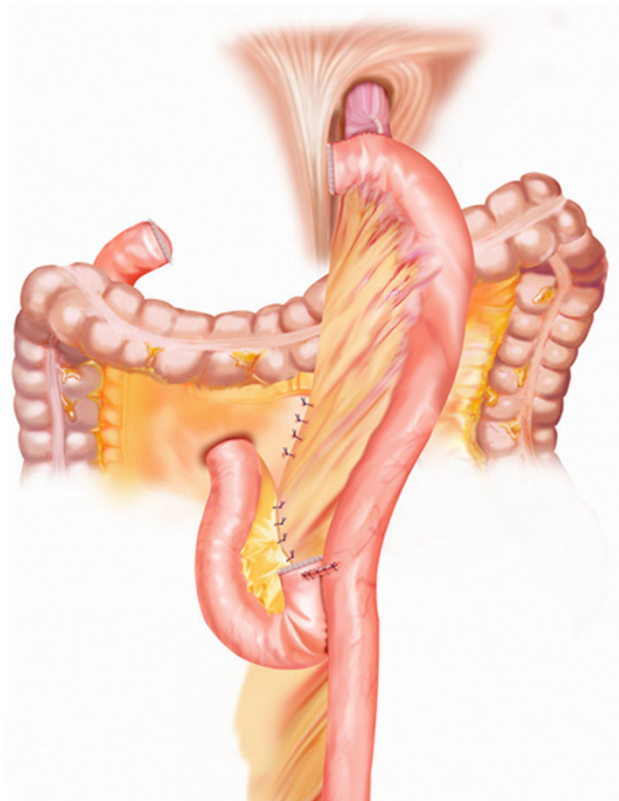


Рис.5 Реконструкция по Ру (Y-Roux)
после гастрэктомии, 1907 г

тогда рассматривалась. Еще в 1907 году Ру внедрил в практику анастомоз «конец-в-бок» на приводящей петле (Рис. 5). После ушивания культи 12-ти п.к. он выделял сегмент тощей кишки (около 20–30 см ниже от flexura duodenojejunalis – связки Трейца) и пересекал ее. Затем противоположную петлю тонкой кишки подводил к пищеводу позадибодочно и формировал еюно-эзофагоанастомоз [12].

В 1952 году Хант объединил создание петли Ру с формированием резервуара, пытаясь предотвратить пищеводный рефлюкс. После

гастрэктомии он ушивал культю 12-ти п.к. и пересекал тощую кишку примерно на 30-35 см ниже связки Трейтца. Затем он проводил вперед бодочно дистальную петлю к пищеводу и формировал из ее конца своеобразную петлю, которую анастомозировал на расстоянии примерно 15 см «бок-в-бок». В результате получилась своеобразная трубка, которая соединялась с пищеводом «конец-в-бок». Формировался анастомоз между дистальной и проксимальными петлями тощей кишки (Рис.6) [13].

В 1952 году Лонгмайр ухватился за идею Сео об интерпозиции короткого сегмента тонкой кишки между пищеводом и культей двенадцатиперстной кишки. Он выделил сегмент из проксимальной части тощей кишки длиной около 10–15 см, сохранив ее питающие сосуды и поместил выделенный сегмент между

пищеводом и двенадцатиперстной кишкой. Все три анастомоза были соединены по типу «конец-в-конец» [14].

Штайнгребер отобрал из сообщений 36 авторов 219 случаев летальных исходов после гастрэктомии в период с 1927 по 1952 год [15]. В течение этого периода первое место среди причин смерти занимал перитонит. Виноваты в этом были, чаще всего, технические ошибки, в частности, вызванные несостоятельностью пищевого анастомоза [16].

В этот период предпочтение стало отдаваться расширенной гастрэктомии, которая включала

удаление сальника, дистальных отделов поджелудочной железы и селезенки.

С этого времени гастрэктомия начала рассматриваться как основной метод хирургического лечения всех резектабельных форм рака желудка.

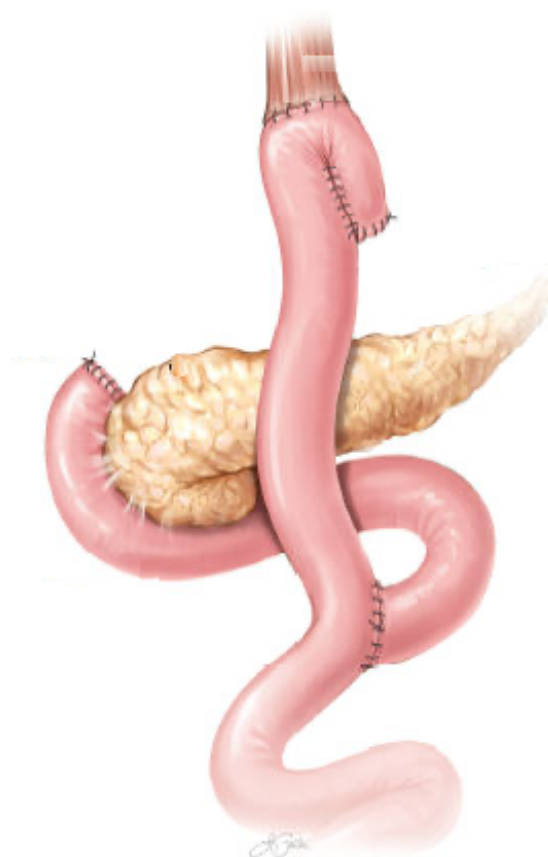


Рис.6 Реконструкция по Ру с формированием резервуара

Субтотальная резекция желудка или гастрэктомия?

В 1960 году Холл и Хенрих попытались разработать критерии обоснования выбора резекции или гастрэктомии [17]. Чтобы облегчить принятие решения о необходимых мерах они классифицировали случаи на 3 группы (А, В, С):

- **Группа А:** к этой группе относились опухоли, которые ограничивались желудком и не имели видимых или пальпируемых метастазов в регионарных лимфатических узлах. По мнению авторов, в таких случаях следует выполнять резекцию.

- **Группа В:** к этой группе были отнесены более крупные, подвижные опухоли, ограниченные желудком, но с видимыми метастазами в одном или двух лимфатических коллекторах. Холл и Хенрих рекомендовали для этой группы гастрэктомию с последующей интерпозицией тонкой кишки по Лонгмайру.
- **Группа С:** в эту группу входили запущенные случаи, когда опухоль выходила за анатомические границы желудка как минимум в одном направлении, развивались регионарные или даже отдаленные метастазы. Здесь единственной целью операции было паллиативное обезболивание.

Авторы считали, что снижение летальности после гастрэктомий (которая тогда составляла 10%, а в некоторых случаях – 3–4%) оправдывает выполнение тотальной гастрэктомии в *группе В*. Хирургическая смертность при этой операции не отличалась существенно от таковой при резекции, что было достаточным основанием для выбора в пользу гастрэктомии. В конце концов, принцип радикальности уже давно применялся при раке других органов. Тем не менее, первичная летальность до 50%, по-прежнему оставалась серьезным аргументом против радикальных мер [17].

Роль лимфодиссекции

К.П. Сапожков еще в 1945 г. выдвинул идею принципиальной гастрэктомии с расширенной лимфаденэктомией при раке желудка, называя ее «предельно-радикальной операцией» [330].

В начале 1940-х годов Коллер, Кей и Макинтайр опубликовали результаты своего исследования всех регионарных лимфатических узлов, которое стало настоящей находкой для многих хирургов [18]. В 40 из 53 случаев рака желудка наблюдалось опухолевое поражение лимфатических узлов. Полученные данные показали, что наиболее часто затрагиваемыми группами лимфатических узлов были «inferior gastric-subpyloric» и «superior-gastric».

Связи между длительностью симптомов и появлением метастазов в лимфатических узлах выявлено не было, так же как не было связи между размером опухоли и наличием выявляемых метастазов в лимфатических узлах. Однако они установили, что вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы возрастает с увеличением глубины инвазии опухоли в стенку желудка. Метастазирование было обнаружено в большинстве случаев, когда регионарные лимфатические узлы либо не пальпировались, либо, если пальпировались, считались хирургами не подозрительными. Это объясняет рекомендацию авторов включать в резекцию 4 зоны лимфатических узлов – независимо от того, пальпируются ли лимфатические узлы или нет – для повышения шансов на успешное излечение.

В период с ноября 1950 по январь 1953 года Сандерленд с соавт. также провели исследование метастазов в лимфатических узлах при раке желудка, аналогичное тому, которое за 10 лет до этого провели Коллер с коллегами [18]. На основании 41 исследованного микропрепарата авторы пришли к следующим выводам:

- Метастазирование в лимфатические узлы имело место в 85% случаев.
- Опухоли проксимальной трети желудка метастазировали преимущественно в верхнюю, паракардиальную и панкреатико-лиенальную группы лимфатических узлов; опухоли дистальной трети свободно метастазировали в верхнюю, субпилорическую и нижнюю группы лимфатических узлов; опухоли средней трети, а также те, которые поражали весь желудок, метастазировали с одинаковой частотой во все региональные группы лимфатических узлов.
- При локализации опухоли в проксимальной или средней трети выявлено большее количество метастазов в лимфатических узлах; наибольшее количество метастазов в лимфатических узлах диагностировано при тотальном поражении желудка.
- Глубина опухолевой инфильтрации, по-видимому, оказывает решающее влияние на количество метастазов в лимфатических узлах.

Ремин и Пристли изучили связь между локализацией пораженных лимфатических узлов и доложили о своих результатах в 1953 году.

Их поразил тот факт, что в группе 5-летнего выживания только у 6% были метастазы в субпилорических лимфатических узлах. В то время как в группе с более ранними летальными исходами метастазы в субпилорические лимфатические узлы были обнаружены в 71% случаев.

Среди отечественных специалистов пионером применения лимфаденэктомии явился М.З. Сигал [328], позднее к изучению этой проблемы присоединились другие известные клинические коллективы России [329].

Классификация рака желудка

В 1965 году Лаурен (Р. Laurén) различает на основе морфологических критериев два типа рака желудка:

1. **Кишечный тип:** аденокарцинома представлена разнокалиберными папиллярными и/или железистыми структурами, а также солидными участками, выраженность слизееобразования значения не имеет значения (прототип – аденокарцинома кишечного типа).
2. **Диффузный тип:** аденокарцинома представлена диффузно растущими клетками с переменным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и неперстневидную морфологию (прототип – перстневидноклеточный рак) [1, 19].

Гастрэктомия – «Gastrectomy totale de principe»

Французские хирурги Лефевр и Лортат-Жакоб в 1950 году выдвинули предложение «Gastrectomy totale de principe», основанное на принципе, что независимо от локализации опухоли должна выполняться гастрэктомия. Эта идея противоречила мнению многих хирургов о том, что «гастрэктомия по необходимости» – «gastrectomie totale de nécessité» – должна выполняться только

в случае тотального поражения желудка. У них было много последователей, но нашлись и противники [20]. Лефевр и Лортат-Жакоб утверждали, что их предложение подтверждается соответствующими литературными данными, свидетельствующими о более низком уровне смертности после гастрэктомии [21, 22]. Их основная идея заключалась в том, чтобы уменьшить количество местных рецидивов путем повышения радикальности и, таким образом, добиться лучших показателей выживаемости [23].

Гастрэктомия по необходимости – «Gastrectomy de nécessité»

Сторонники гастрэктомии «de nécessité» придерживались мнения, что такой операции, как «стандартная», не существует, поскольку не существует и рака желудка как такового. По их мнению, существуют различные патологогистологические и клинические формы рака желудка, которые требуют персонифицированного, стадийно-ориентированного лечения [24, 25].

Наряду с предоперационным стадированием все большую роль при выборе подходящего метода лечения играло знание гистологической картины рака желудка (с тех пор как Лаурен ввел гистологическую классификацию опухолей). Информация о типе опухоли, полученная в результате исследований ее структуры и роста, играла ключевую роль в определении метода лечения.

Если кишечный и диффузный типы рака, ограниченные слизистой оболочкой и подслизистым слоем, распространялись лишь на несколько миллиметров за пределы видимой опухоли, то диффузный распространённый рак демонстрировал иную динамику. Хотя макроскопически на стенке желудка патологические изменения могли быть не видны, гистологически скопления опухолевых клеток часто были обнаружимы на расстоянии нескольких сантиметров от видимой границы опухоли [26].

В связи с различными гистолого-морфологическими признаками классификации по Laurén были разработаны адоральные и аборальные безопасные зоны. Несмотря на то, что первичная опухоль резецировалась в пределах здоровых тканей, лимфатические узлы без патологических признаков

не удалялись. В результате стало очевидно, что для опухолей верхней трети желудка, а также для диффузных опухолей с локализацией всех отделах желудка гастрэктомия является методом выбора с целью обеспечения безопасной перитуморальной зоны [27].

Против гастрэктомии «de principe» выступали только при раке дистальной и средней трети желудка, относящихся к кишечному типу [28]. Основными аргументами против были более высокая летальность и снижение качества жизни после операции. Лучшего качества жизни можно достичь, лишь оставив остальную часть желудка [29].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что гастрэктомия по-прежнему сопровождается осложнениями, уровень которых примерно на 10–15% выше по сравнению с субтотальной резекцией желудка.

Показания к гастрэктомии и субтотальной резекции желудка

Согласно рекомендациям по мультимодальной терапии рака желудка, принятым в 1995 году тремя целевыми группами Немецкой онкологической ассоциации (Deutsche Krebsgesellschaft), хирургическое лечение требует сохранения адекватной зоны безопасности в 5 и 8 см in situ.

Принятие решения о выполнении гастрэктомии или субтотальной резекции зависит от локализации опухоли, ее гистолого-морфологического типа и индивидуальной оценки риска. Как правило, при диффузном типе показана гастрэктомия. До тех пор, пока удастся обеспечить безопасную зону в 5 см, субтотальная резекция и гастрэктомия при кишечном типе рака, локализованного в дистальной и средней третях желудка, оказываются одинаково эффективными [30].

Качество жизни после резекции желудка

Летальность, заболеваемость и 5-летняя выживаемость являются определяющими факторами прогноза после хирургического лечения рака желудка. Поскольку в последние годы технические проблемы в значительной

мере решены, а летальность и заболеваемость, включая те, что связаны с гастрэктомией, снизились до уровней, которые вряд ли поддаются дальнейшему улучшению. В центре внимания находится еще один критерий оценки при выборе подходящего метода лечения – послеоперационное качество жизни. Хирурги должны стремиться к тому, чтобы сделать потенциально короткий отрезок жизни пациента как можно более комфортным. До сих пор не существует стандартного определения понятия «качество жизни», поскольку этот термин включает в себя очень много аспектов, которые необходимо учитывать при опробовании различных методов оценки [31].

Субтотальная резекция желудка против гастрэктомии

Между тем, субтотальная резекция желудка и гастрэктомия, в отличие от принципов радикализма, уже не имеют прогностических различий [32]; все больше внимания уделяется качеству жизни как показателю успешной операции. При этом субтотальная резекция считается более физиологичной операцией, что подтверждается отсутствием таких признаков, которые наблюдаются после гастрэктомии: демпинг-синдром, постпрандиальный метеоризм или боль в животе, а также голод [33]. В более поздних исследованиях была предпринята попытка объективизировать эти расстройства и сравнить качество жизни после субтотальной резекции и гастрэктомии по различным оценочным шкалам [34].

Систематическая лимфодиссекция

Хотя роль диссекции лимфатических узлов была понятна еще в 1940-50-х годах, результаты не были достаточно убедительными, чтобы отдать предпочтение более радикальному методу хирургического лечения рака желудка. Признание этого факта появлялось постепенно благодаря данным японских исследований. Японские хирурги более двух десятилетий практиковали систематическую расширенную лимфодиссекцию (СРЛД) при операции по поводу рака желудка. Их результаты подчеркнули важность

систематической лимфаденэктомии для получения более высоких показателей 5-летней выживаемости [35].

При исследовании лимфатических узлов японцы опирались на каталогизацию различных лимфатических узлов, описанную Японским исследовательским обществом рака желудка (1981). Так, каждой группе лимфатических узлов присваивается номер (1–16), его относят к анатомической области, а затем, в зависимости от расстояния от желудка, объединяют с другими лимфатическими группами в этапы. Всего существует три этапа лимфоотока.

I этап (группы 1–6) включает лимфатические узлы, которые наиболее плотно прилегают к стенке желудка. К II этапу относят 7–11 группы лимфатических узлов; в III этап – группы 12–16.

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| 1. Правые паракардиальные | 9. Truncus coeliacus |
| 2. Левые паракардиальные | 10. Ворот селезенки |
| 3. Малой кривизны | 11. a. lienalis |
| 4. Большой кривизны | 12. Lig. hepatoduodenale |
| 5. Надпривартниковые | 13. Ретропанкреатические |
| 6. Подпривартниковые | 14. Корня брыжейки |
| 7. a. gastrica sinistra | 15. a. colica media |
| 8. a. hepatica communis | 16. Брюшной аорты |

После того как СРЛД стала широко применяться, обсуждение того, как следует определять эту операцию, стало важнейшим вопросом. До сих пор решение о количестве удаляемых лимфатических узлов оставалось в основном за хирургом. Изначально он ориентировался на среднее значение в 30 лимфатических узлов — это среднее значение было установлено Сога (Soga) с соавт. в рамках исследования 530 гастрэктомий в 1979 году [36].

Согласно их выводам, лимфаденэктомия при раке желудка может считаться достаточной, если удаляется не менее 28 лимфатических узлов. Кроме того, они отметили, что спленэктомия в дополнение к лимфаденэктомии не приводит к заметному улучшению в рамках радикальности. При так называемой простой гастрэктомии удалялось в среднем $26,2 \pm 1,9$ лимфатических узлов. Гастрэктомия в сочетании со спленэктомией позволила увеличить это количество лишь до $29,3 \pm 2,3$.

Заявленной целью расширенной лимфаденэктомии было усиление R0-резекции, а также достижение лимфогенного безопасного расстояния между резецированными вовлеченными лимфатическими узлами и не резецированными, не вовлеченными лимфатическими узлами III порядка (компартамента). Таким образом, улучшение прогноза следовало ожидать только в одной подгруппе, а именно в той, которая демонстрировала исключительно лимфогенное поражение лимфоузлов I порядка. Это ожидание было подтверждено проспективными исследованиями [37].

Однако данные, полученные в голландском и британском многоцентровом исследовании, не подтвердили какого-либо преимущества в выживаемости после СРЛД. В обоих исследованиях проводилось сравнение 5-летней выживаемости после диссекций лимфатических узлов D1 и D2 (*см. стр. 213*). Показатели 5-летней выживаемости в обеих группах были практически одинаковыми. В голландском исследовании 5-летняя выживаемость в группе D1 составила 45% по сравнению с 47% в группе D2; в британском исследовании – 35% в группе D1 и 33% в группе D2 [38].

С системной лимфодиссекцией тесно связан вопрос о спленэктомии «en principe» при раке желудка. Она была рекомендована еще в начале 1970-х годов в аспекте радикальности [39], но с 1980-х годов подвергается все большей критике в связи с более дифференцированной позицией показаний [40].

Селезенка редко поражается непосредственно опухолью, однако инфильтрация лимфатических узлов в области ее ворот наблюдается до 40% случаев рака желудка [41]. Поэтому в 1970-х годах удаление селезенки при гастрэктомии стало распространенной практикой в хирургическом лечении рака желудка. Это решение основывалось на том, что при локализации опухоли в верхней трети желудка, как показала лимфография [42], дренаж лимфы из левой верхней части желудка происходит через ворота селезенки и вдоль а. lienalis в направлении truncus coeliacus.

Более поздние исследования показывают, что частота метастазов в лимфатические узлы ворот селезенки при раке с локализацией в проксимальной

трети желудка может достигать 26,3%, тогда как при локализации в антральном отделе этот показатель варьируется от 0 до 7% [43].

Результаты исследований Кога, охватывающих период с 1960 по 1978 годы, показывают, что 5-летняя выживаемость при гастрэктомии с сохранением селезенки составила 86% для I и II стадий, что было выше по сравнению с группой, перенесшей спленэктомию, где выживаемость составила 65%. Хотя различия не всегда достигали статистической значимости, они указывают на потенциальные преимущества сохранения селезенки при I и II стадиях рака [44].

Что касается продолжительности жизни, то Брейди с соавт. (1991) не выявили статистически значимой разницы между сохранением селезенки и спленэктомией [45]. Для однозначного определения места спленэктомии в хирургическом лечении рака желудка необходимо проведение дальнейших проспективных рандомизированных исследований. Пока спленэктомия показана при непосредственном распространении опухоли на селезенку; локализации T₃–T₄ опухоли на задней стенке и большой кривизне верхней трети тела желудка; интраоперационной травме селезенки; наличии определяемых метастазов в лимфатических узлах ворот селезенки; опухолевой инвазии хвоста поджелудочной железы и селезеночных сосудов [1, 46].

Смирившись с тем, что прогностически выигрышным для пациентов может быть только локальное избавление от опухоли (R0-резекция), улучшение прогноза с помощью расширенной гастрэктомии, включая резекцию соседних органов, в последние 20 лет уделяется незначительное внимание. За исключением Японии. Публикации на эту тему единичны; их результаты будут приведены ниже.

На основании результатов нескольких исследований можно показать, что на прогноз наиболее существенно влияет не категория T, а вовлечение лимфатических узлов, наличие таких неизлечимых факторов, как канцероматоз брюшины и отдаленные метастазы [47]. Поэтому пациенты с распространенной T₄-опухолью без метастатического поражения лимфатических узлов имеют лучший прогноз, чем пациенты с их поражением [48].

По сути, хирургический метод являлся единственным возможным методом лечения рака желудка. Однако, несмотря на растущие показатели числа успешных операций [49], в 10–30% случаев происходило развитие местных рецидивов. В результате чего уменьшался процент 5-летней выживаемости до удручающих 20–30%. Эти данные подталкивали к поиску новых дополнительных методов лечения, среди которых — химиотерапия и лучевая терапия [50].

Системная адъювантная химиотерапия рака желудка

Первые испытания Тиотепа и 5-фтордезоксифуридина

В 1960-х и 1970-х годах члены исследовательской группы Администрации ветеранов и Университетской онкологической группы впервые провели испытания таких химиотерапевтических препаратов, как Тиотепа и 5-фтордезоксифуридин, после резекции желудка, однако безуспешно. Ни одно исследование не показало существенной разницы в выживаемости между пациентами, получавшими химиотерапию, и контрольной группой [51]. Напротив, токсичность веществ ухудшала шансы на выживание. Хирургическая смертность после введения Тиотепа в целевой группе увеличилась вдвое (20%) по сравнению с контрольной группой и не улучшилась при снижении дозы [52].

В 1960-х и 1970-х годах 5-фторурацил был наиболее интенсивно тестируемым препаратом для лечения рака желудка [53]. К 1974 году Комис и Картер собрали данные о 450 пациентах, получавших 5-фторурацил. При этом лечение проводилось по разным схемам, среди которых наиболее часто использовалась схема Ансфилда и Куррери (1959). Они рекомендовали дозу 15 мг/кг дважды в день в течение 5 дней, затем половину этой дозы через день до появления симптомов, вызванных токсичностью препарата [53].

Картера и Комис отметили, что широкий диапазон ответов на лечение может быть объяснен различиями в подборе пациентов и интенсивности терапии. Несмотря на доказанную эффективность 5-фторурацила при лечении распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта, этот препарат не

использовался в качестве монотерапии при резекционных операциях на желудке. На втором месте по частоте применения оказался митомицин С, полученный из культуры гриба *Streptomyces caespitosus* [53, 54].

Полихимиотерапия 5-ФУ/Семустин

В начале 1970-х годов результаты исследования ряда опухолей желудочно-кишечного тракта позволили предположить, что комбинация 5-фторурацила и Семустина являлась эффективной в лечении запущенных стадий рака желудка [55]. Несколько исследовательских групп проверяли эффективность этих препаратов в качестве адъювантной терапии. Однако результаты этих исследований продемонстрировали лишь незначительное увеличение выживаемости — примерно на 15% — у пациентов, получавших данные химиопрепараты [56]. Этот результат не был подтвержден ни одной из других групп [57]. Поскольку стало известно о токсичности Семустина в отдаленном периоде и его побочных эффектах, таких как миелодиспластический синдром, от этого препарата вскоре отказались.

В конце 1970-х годов были проведены испытания ряда других препаратов в комбинации с 5-ФУ. Ремиссии в 20% достигались при использовании 5-ФУ в качестве монотерапии и повышалась при использовании его в комбинации с митомицином, кармустином и доксорубицином.

Режим FAM

В 1979 году Макдональд и его коллеги впервые сообщили о значительном улучшении результатов при использовании комбинации фторурацила, адриамицина (доксорубицина) и митомицина (FAM). В их исследовании II фазы ответ на лечение составил 50%; медиана выживаемости всех пациентов составила 5,5 месяца, а у пациентов с частичной ремиссией — 13,5 месяца. Полная ремиссия не была зафиксирована, а медиана длительности ремиссии составила 9,5 месяца [58].

Наблюдения продолжались до 36 месяцев. Кривые выживаемости показали неблагоприятные результаты у пациентов, устойчивых к химиотерапии. В начале 1980-х годов FAM была признана стандартной терапией для лечения прогрессирующего рака желудка, несмотря на ограниченные успехи. Модификации FAM также не привели к значительному улучшению

результатов лечения [59]. В связи с этим была инициирована серия новых испытаний:

- Увеличение дозы 5-фторурацила и адриамицина (доксорубицина)
- Замена 5-фторурацила на Фторфур; замена Митомицина С на Циклофосамид или Кармустин
- Добавление четвертого вещества (например, Метилломустина или Кармустина) к первоначальной схеме.

Показатели ремиссии варьировали от 9 до 65% и были сопоставимы с показателями ремиссии 11–60% после использования FAM [59]. В заключение следует отметить, что ни одна из упомянутых модификаций не дала преимуществ по сравнению с оригинальной комбинацией.

В 1980-х годах были разработаны новые комбинации химиотерапии, которые превосходили старые схемы, такие как FAM. Многообещающие результаты были достигнуты при использовании FAMTX (5-ФУ, Адриамицин, метотрексат). EAP (Этопозид, Адриамицин, Цисплатин) и комбинации цисплатин/5-ФУ [60].

Комбинации цисплатина

В начале 1980-х годов использование цисплатина в качестве монотерапии позволило добиться ремиссии более чем у более 20% пациентов [59], а частота полных ремиссий составила 6% [61] позволило надеяться на улучшение результатов путем введения цисплатина вместо митомицина в режим FAM. Шесть исследований, проведенных в 1980-х годах, показали, что частота ответа на FAM варьировала от 29% до 55%, а медиана выживаемости колебалась от 4 до 12 месяцев [62]. Эти результаты были сопоставимы с теми, которые были получены в исследованиях, использующих исходную схему FAM.

Режим FAMTX

Кроме того, были проведены исследования по включению метотрексата в качестве Фторурацил-модулирующего вещества в протокол FAMTX. Сначала авторы заявили, что частота ответов составила 63%, а в более поздних

исследованиях – 41%. Клейн и соавторы заявили, что частота полной ремиссии составила 6% [63]. Из-за выраженной токсичности Метотрексат можно было назначать только пациентам с удовлетворительным общим состоянием.

Режим EAP

В начале 1980-х годов комбинация Этопсида, Доксорубина и Цисплатина (EAP) доказала свою активность в лечении местно-распространенного рака желудка [64]. Ряд исследований, проведенных в последующие годы, подтвердили эту активность. Частота полной ремиссии составила в среднем 9% [65]. Тем не менее, неоднократно описывалась выраженная, угрожающая жизни, токсичность этого режима терапии [66]. Поэтому при прямом сравнении с FAMTX предпочтение отдавалось FAMTX в случае сходного ответа на лечение [67].

В 1993 году Херманс и его коллеги, проведя мета-анализ, подтвердили существующее мнение о том, что адъювантная химиотерапия не приносит значительных преимуществ после хирургического лечения рака желудка [68].

Предоперационная химиотерапия рака желудка

К середине 1980-х годов были разработаны эффективные схемы лечения цитостатическими препаратами с паллиативной целью. В дальнейшем была внедрена в практику идея неoadъювантной химиотерапии для минимизации дооперационно частично резектабельную или нерезектабельную стадию опухоли рака желудка $T_{3/4}N_1$ (регресс опухоли), повысить частоту выполнения резекционных операций и улучшить долгосрочный прогноз хирургического лечения [69]. Кроме того, предполагалось, что пациенты смогут лучше переносить нежелательные реакции на препараты, применяемых до операции.

Теоретические основы неoadъювантной химиотерапии

Результаты различных экспериментальных исследований показали, что хирургическая травма создает стимул для оставшихся опухолевых клеток, что укрепило веру в эффективность неoadъювантной химиотерапии [70]. Это проявляется в увеличении скорости пролиферации, сокращении времени

удвоения опухоли, быстром увеличении количества отдаленных метастазов и их размеров. Экспериментальные исследования показали, что предоперационная химиотерапия, применяемая для уменьшения размеров опухоли, предотвращала стимул к пролиферации и продлевала общую выживаемость [71].

Дополнительный аргумент в пользу предоперационной химиотерапии заключается в том, что, как показали исследования, после операции кровоснабжение может ухудшиться, что отрицательно сказывается на эффективности адъювантной химиотерапии. Это приводит к недостаточной концентрации препаратов, достигающих остаточную опухолевую ткань [72].

В большинстве случаев неoadъювантная химиотерапия оправдывает себя тем, что за счет уменьшения массы опухоли создаются условия для её полного удаления. Эти условия могут возникнуть даже в случаях, когда на этапе диагностической лапароскопии опухоль считалась нерезектабельной. После проведения химиотерапевтического лечения это удается достичь у 60–90% пациентов с раком желудка. Однако, следует отметить, что полная гистопатологическая ремиссия наблюдается редко.

Интраперитонеальная адъювантная химиотерапия

После проведения R0-резекций, которые стали возможны благодаря неoadъювантной химиотерапии, основная терапевтическая неэффективность проявлялась в виде перитонеальных рецидивов [73]. В 1987 году Маркман, основываясь на этих данных, разработал схему интраперитонеальной химиотерапии для лечения злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта [74]. Кроме того, в 1989 году Шугабейкер представил теоретические преимущества мгновенно внедренной послеоперационной интраперитонеальной химиотерапии [75].

Эти предположения были подтверждены в доклинических исследованиях. Так, Арчер и Грей в 1990 году на модели крыс показали, что интраперитонеальная химиотерапия эффективно воздействует как на перитонеальные, так и на печеночные метастазы [76]. В 1994 году Шугабейкер сравнил эффективность внутрибрюшинной и внутривенной химиотерапии при

раке толстой кишки, и выявил, что интраперитонеальная терапия приводит к значительному снижению числа метастазов по брюшине по сравнению с внутривенной. Эти наблюдения стали основой для дальнейших исследований интраперитонеальной химиотерапии у пациентов с раком желудка, где применялись такие препараты, как митомицин С, 5-ФУ, флоксуридин и цисплатин. Однако, первые результаты оказались не столь обнадеживающими [77].

В том же году Такахашаи с коллегами рассматривали поддерживающую среду как потенциальную причину неудач интраперитонеальной терапии. Они предположили, что такая водорастворимая поддерживающая среда как физраствор слишком быстро всасывается через брюшину и тем самым препятствует распространению и эффективному воздействию цитостатических препаратов [78]. Учитывая это, они разработали новый метод лечения – конъюгацию митомицина С на частицах активированного угля (ММС-СН). Частицы активированного угля предназначались для того, чтобы доставить цитостатик прямо к месту назначения в брюшной полости, а именно к лимфатической ткани, что обеспечивало бы замедленное высвобождение митомицина С.

Следующие два исследования можно рассматривать как важное направление в лечении перитонеального канцероматоза при местнораспространенном раке желудка.

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в 1987–1992 годах, был апробирован метод ММС-СН для профилактики внутрибрюшинных рецидивов и увеличения продолжительности жизни пациентов [79].

В исследование включили 113 пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка с распространением опухоли на серозную оболочку. Они были случайным образом разделены на группу, получавшую ММС-СН, и контрольную группу. Двух- и трехлетняя выживаемость в группе ММС-СН составила 42% и 38% соответственно, тогда как в контрольной группе — 28% и

28%. Статистически значимая разница наблюдалась и в отношении двух- и трехлетней выживаемости ($p < 0,05$).

Однако, если учитывать только пациентов с макроскопически определяемым канцероматозом брюшины продолжительность жизни не имела существенных, различий в продолжительности жизни между группами не наблюдалось. Статистически значимые различия были выявлены при сравнении двух- и трехлетней выживаемости среди пациентов, перенесших хирургическое лечение: 66% и 66% против 35% и 20% ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что интраперитонеальная химиотерапия с использованием частиц активированного угля, конъюгированных с митомицином С, является эффективным средством лечения перитонеальных рецидивов распространенного рака желудка с серозной инфильтрацией после паллиативных операций. Однако оно не увеличивает общую выживаемость жизни этих пациентов.

Хамазое с соавт. (1994) также сообщили об успешных результатах лечения перитонеальных рецидивов, применив метод гипертермической перфузии брюшины у 42 из 82 пациентов с раком желудка и выраженной инфильтрацией серозной оболочки. Митомицин С вводился интраперитонеально сразу после операции. В контрольную группу вошли 40 пациентов, которым была выполнена только гастрэктомия. Выживаемость пациентов, получивших интраперитонеальную химиотерапию, составила 64,3%, в то время как в контрольной группе — 52,5%. Однако эта разница не была статистически значимой [80].

Интраоперационная лучевая терапия

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) при карциноме желудка была впервые предложена японским ученым Абэ в 1980-х годах. С помощью ИОЛТ он стремился воздействовать на труднодоступные для хирургов зоны, такие как метастазы в лимфатических узлах вдоль *a. gastrica sinistra* и *a. hepatica communis*. Он связывал неудачные результаты операций прежде всего с

невозможностью удалить пораженные лимфатические узлы и отсутствием видимых микроскопических повреждений.

Новый метод позволил точно облучать необходимые структуры с помощью прикрепляемого конуса, не повреждая соседние органы, как это происходило при экстремальном облучении [81].

Абэ установил следующие показания к применению ИОЛТ при раке желудка:

- отсутствие метастазов в печени или брюшине,
- предшествующее удаление первичной опухоли,
- метастазы в лимфатических узлах, ограниченные II-ой.

При сопоставлении результатов у пациентов, перенесших только хирургическое лечение и тех, кому проводилась операция в комбинации с ИОЛТ, результаты 1987 года [82] показали улучшение показателей 5-летней выживаемости за счет дополнительного применения ИОЛТ при II, III и IV стадиях, хотя эти различия не были статистически значимыми. Эти данные были подтверждены в последующих исследованиях в т.ч. и наших соотечественников [83]. Б.А. Бердов с соавт (2001) в своем исследовании показали, что наиболее оптимальной является ИОЛТ у пациентов местнораспространенным раком желудка (T3-4N1-2), при поражении проксимальных отделов органа, инфильтративном и смешанном типе роста опухоли [326]. А в 2004 году А.А. Завьялов с соавт. на основании анализа результатов мультимодального лечения рака желудка у 42 пациентов III стадии доказали улучшение трехлетней (в 2,3 раза) и пятилетней выживаемости (в 1,5 раза) при проведении ИОЛТ с очаговой дозой 15 Гр. Также авторами из Томского научного центра предложен вид местной сенсibilизации: ИОЛТ с предварительным введением в чревной ствол инфузии цисплатина в дозе 15 мг/м². Такой вид лечения проведен 35 пациентам, при этом не выявлено увеличения числа послеоперационных осложнений. Одногодичная выживаемость по сравнению с ИОЛТ достоверно увеличилась на 8,4%, пятилетняя — на 12,4% [327].

В публикации 1987 года Абэ использовал макроскопические критерии для стадирования опухоли, однако в последующем стадирование было основано на

гистопатологических критериях. Иными словами, применение ИОЛТ было выгодно с точки зрения выживаемости для пациентов с опухолями, инфильтрировавшими серозную оболочку, а также для пациентов с метастазами в лимфатические узлы II и III групп лимфатических узлов (согласно Японской классификации). Однако ИОЛТ не показала преимуществ у пациентов без инфильтрации серозной оболочки или с поражением лимфатических узлов I группы.

Кроме того, другие результаты применения ИОЛТ подтвердили гипотезу Абэ об увеличении продолжительности жизни пациентов с распространенным раком желудка III стадии [84]. Однако Кремлинг с соавт. (1996) не обнаружили никаких преимуществ в отношении продолжительности жизни у пациентов, которым дополнительно была проведена ИОЛТ [85].

Риски и осложнения интраоперационной лучевой терапии

Абэ еще в 1974 году заметил, что поджелудочная железа является уязвимым органом вследствие ее близости к полю облучения. Полностью избежать воздействия на этот орган сложно, что приводит к повышению радиационной нагрузки на печень и поджелудочную железу, которая в большинстве случаев обратима. Однако в редких случаях ИОЛТ может вызывать панкреатит [86]. Тем не менее, эти риски можно контролировать в пределах допустимых норм, и «Radiation Therapy Oncology Group» пришли к выводу, что ИОЛТ не является дополнительным фактором риска развития послеоперационных осложнений [87].

Свободно циркулирующие опухолевые клетки

Высокая частота внутрибрюшинных рецидивов ограничивает успех хирургического лечения рака желудка, несмотря на радикальную резекцию опухоли с расширенной лимфодиссекцией и удалением инфильтрированных соседних органов. Это указывает на возможность наличия гематогенных микрометастазов уже во время операции. Поскольку устранение этих микрометастазов является целью многих концепций адъювантной терапии,

раннее их выявление становится критически важным. Однако до недавнего времени это было невозможно с помощью традиционных методов диагностики.

Современные методы, такие как иммуногистохимическое исследование, позволяют в отдельных случаях успешно верифицировать микрометастатические клетки [88]. Использование моноклональных антител, направленных против эпителиальных антигенов, дает возможность идентифицировать отдельные эпителиальные опухолевые клетки в костном мозге и брюшной полости [89].

Джул с соавт. (1995) обнаружили антителоположительные клетки у 52% обследованных пациентов; в 43% поражение опухолевыми клетками брюшной полости было более частым, чем в костном мозге. Метастазы в кости скелета при раке желудка, толстой кишки и поджелудочной железы встречаются редко, и впервые они были описаны Доерром в 1973 году [88]. Костный мозг был включен в исследования, поскольку его можно рассматривать как фильтрующую систему крови, и наличие в нем опухолевых клеток служит индикатором гематогенного распространения первичной опухоли [90].

Бытующее ранее мнение о том, что гематогенное метастазирование происходит только на поздних стадиях рака, опровергается результатами более поздних исследований [88]. Джул с соавт. обнаружили диссеминированные опухолевые клетки на стадиях IA и IB у 33% пациентов. Это подтвердило наблюдение Накаджимы, сделанное еще в 1970-х годах, о раннем микрометастазировании опухолей желудка [91]. Согласно его исследованию, опухолевые клетки на I стадии в брюшной полости были обнаружены при помощи стандартных методов у 3% пациентов.

Прогностическая значимость свободно циркулирующих опухолевых клеток

Неизбежно возникает вопрос о прогностической значимости свободно циркулирующих опухолевых клеток. В ряде исследований для выяснения этого вопроса проводилась корреляция между результатами ИГХ и стадиями рака, инвазией опухоли в серозную оболочку и продолжительности жизни [92].

Джул с соавт. установили, что верификация циркулирующих опухолевых клеток зависит от стадии заболевания. Соответственно, опухолевые клетки в брюшной полости обнаруживались на поздних стадиях чаще, чем на ранних.

Исследование Боку с соавт. (1990) подтвердило результаты Кога, полученные традиционными морфологическими методами еще в начале 1980-х годов, относительно зависимости перитонеального распространения вследствие прорастания опухоли в серозную оболочку желудка [93]. В группе S0 распространение опухоли по брюшине составило 0%, в группе S1 – 3,3%, в группе S2 – 15,7%, в группе S3 – 34,8%. Разница между результатами S3-группы и результатами других групп была статистически значимой.

Классификация инвазии серозной оболочки основывалась на следующем определении: S0 = отсутствие инвазии серозной оболочки, S1 = подозрение на инвазию серозной оболочки, S2 = неопределенная инвазия серозной оболочки и S3 = инфильтрация соседних структур.

Шлимок с соавт. (1991) показали, что опухолевые клетки в костном мозге встречаются чаще у пациентов с локорегионарным поражением лимфатических узлов (38,9%), чем у пациентов без поражения лимфоузлов (21,6%). Кроме того, согласно классификации Лаурена, у пациентов с диффузным типом опухоли в костном мозге наблюдалась значительно более высокая частота встречаемости опухолевых клеток (44,0%), чем у пациентов с опухолями кишечного типа (29,8%) [89]. У пациентов, перенесших резекцию R0, Джул с соавт. в 48% случаев выявили ИГХ подтверждение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге (22%) и в брюшной полости (40%). В исследовании, проведенном Яухом с соавт. (1996), опухолевые клетки в костном мозге выявлены у 55 из 109 оперированных пациентов (51%) [94].

С появлением инновационных методов хирургического вмешательства в конце прошлого века, таких как лапароскопическая/малоинвазивная абдоминальная хирургия [95], и эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR) при раннем раке, врачи надеялись на значительное улучшение лечения рака желудка [96]. Преимущества малоинвазивных методов заключаются в

снижении стресса для иммунной системы, что, в свою очередь, позволяет более эффективно применять как иммуносупрессивные, так и иммуностимулирующие терапии. В то время как EMR ограничивается стадией инфильтрации опухоли T1, sm1, размером < 3 см, лапароскопическая хирургия не имеет строгих ограничений в отношении стадии резектабельной опухоли.

Несмотря на достигнутый прогресс, слова Билла Рота, произнесенные им в августе 1890 года на международном конгрессе в Берлине, остаются актуальными и сегодня:

«Я уверен, что с углублением и дальнейшим развитием научных исследований мы сможем осуществить более раннюю и точную диагностику. Совершенствуя методы и технологии, мы сможем значительно снизить последствия, связанные с раком желудка» [97].

Глава 2. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА

АНАТОМИЯ ЖЕЛУДКА

Желудок (gaster, ventriculus) является расширенным участком пищеварительного тракта, расположенным между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой. В желудке пища задерживается 4—6 ч. В это время она перемешивается и переваривается под действием желудочного сока, содержащего пепсин, липазу, соляную кислоту, слизь. Непосредственно в желудке частично всасываются только этиловый спирт и короткоцепочечные жирные кислоты [325]. В слизистой оболочке желудка образуется антианемический фактор (фактор Касла), связывающий витамин В12 и способствующий его адсорбции кишечной стенкой.

Форма желудка, его положение, размеры постоянно изменяются в зависимости от количества принятой пищи, положения тела (**рис. 7**) и типа телосложения. У людей брахиморфного типа телосложения желудок имеет форму рога (конуса), расположен почти поперечно. При долихоморфном типе

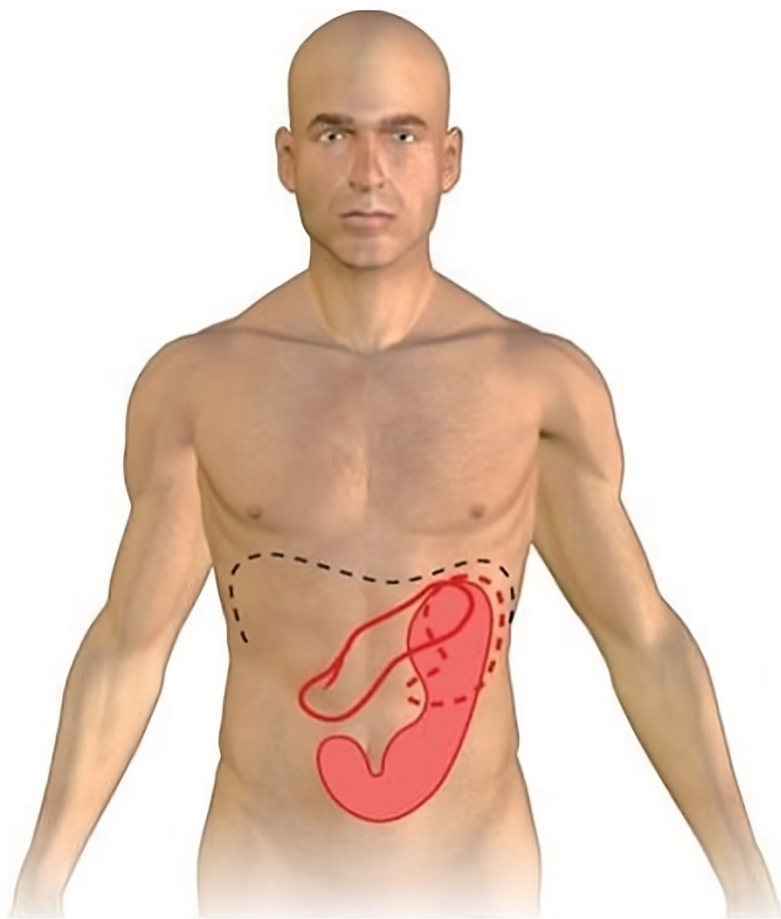


Рис.7 Проекция желудка на переднюю брюшную стенку при различных положениях тела.

Пунктирной линией обозначены контуры желудка и диафрагмы при вертикальном положении тела, непрерывной красной линией — желудок при положении тела на правом боку, розовым сплошным цветом — желудок при положении тела на левом боку.

телосложения желудок напоминает удлинённый чулок, расположенный почти вертикально и затем круто изгибающийся вправо. При мезоморфном типе телосложения желудок имеет форму крючка. Его длинная ось идет слева направо и сзади наперед и находится почти во фронтальной плоскости.

Желудок располагается в верхней части брюшной полости. Три четверти его находится в левой подреберной области, одна четверть — в эпигастрии. Вход в желудок расположен левее позвоночника на уровне X—XI (иногда XII) грудных позвонков. Выход из желудка определяется правее позвоночника на уровне XII грудного или I поясничного позвонка. Часто, особенно у тучных людей, наблюдается опущение желудка со смещением его границ вниз (гастроптоз).

Длина пустого желудка у взрослого человека составляет 18—20 см, ширина — 7—8 см. Умеренно наполненный желудок имеет длину 24—26 см, ширину — 10—12 см. Емкость желудка варьирует от 1,5 до 4 л.

Желудок имеет переднюю стенку (*paries anterior*), направленную кпереди и несколько кверху, и заднюю стенку (*paries posterior*), обращенную кзади и книзу. Место впадения пищевода в желудок называется кардиальным отверстием (*ostium cardiacum*), рядом с ним располагается *кардиальная часть* (*pars cardiaca*), или *кардия* желудка (**рис. 8**). Слева от нее желудок расширяется, образуя *дно* (свод) (*fundus, s. fornix*), которое книзу и вправо переходит в *тело желудка* (*corpus ventriculi*). Левый выпуклый край, направленный вниз, называют большой кривизной желудка (*curvatura ventriculi major*), правый вогнутый край — малой кривизной желудка (*curvatura ventriculi (gastrica) minor*). Суженная правая часть желудка — *пилорическая часть* (*pars pilorica*), или привратник, подразделяется на два отдела. Различают широкую часть — привратниковую пещеру (*antrum pyloricum*) и суженную часть — канал привратника (*canalis pyloricus*), переходящий в двенадцатиперстную кишку. Границей между привратником и двенадцатиперстной кишкой на поверхности органа является круговая борозда, соответствующая отверстию канала

привратника (*ostium pyloricum*) и кольцевой мышце — сфинктеру привратника [195, 196].

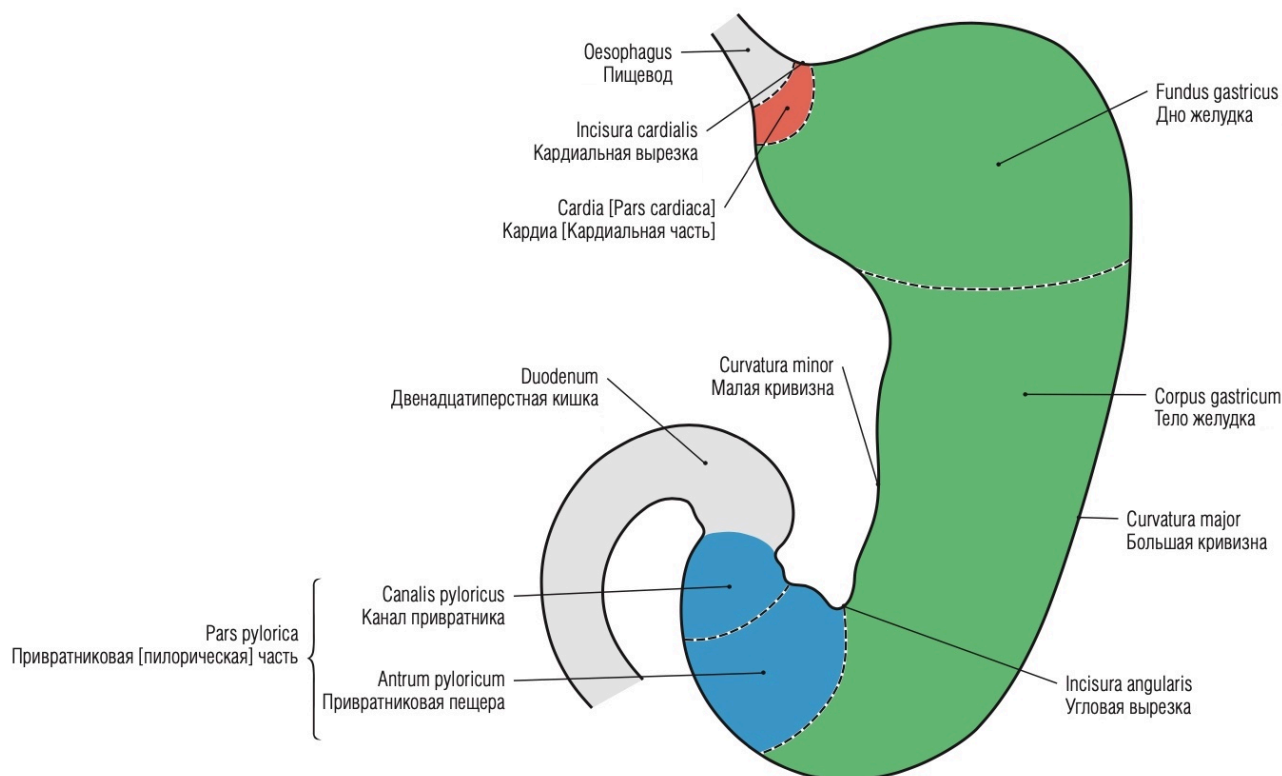


Рис.8 Желудок, вид спереди. Схематичное изображение.
Sobotta, 2022

Малая кривизна желудка на границе тела и привратниковой части образует неглубокую угловую вырезку (*incisura angularis*). На большой кривизне имеется вырезка, отделяющая кардиальную часть от дна желудка — кардиальная вырезка (*incisura cardialis*).

Передняя стенка желудка при крючковидной его форме в области кардиальной части, дна и тела соприкасается с диафрагмой, в области малой кривизны — с висцеральной поверхностью левой доли печени (**рис. 9а**). Небольшой участок тела желудка, имеющий треугольную форму, непосредственно прилежит к передней брюшной стенке. Позади желудка расположена сальниковая сумка — узкое щелевидное пространство брюшинной полости, которое отделяет желудок от органов, расположенных забрюшинно. Позади желудка также забрюшинно находятся верхний полюс левой почки,

надпочечник и поджелудочная железа. Задняя поверхность желудка в области большой кривизны прилежит к поперечной ободочной кишке и ее брыжейке, в верхней части этой кривизны (дно желудка) — к селезенке (рис. 9б).

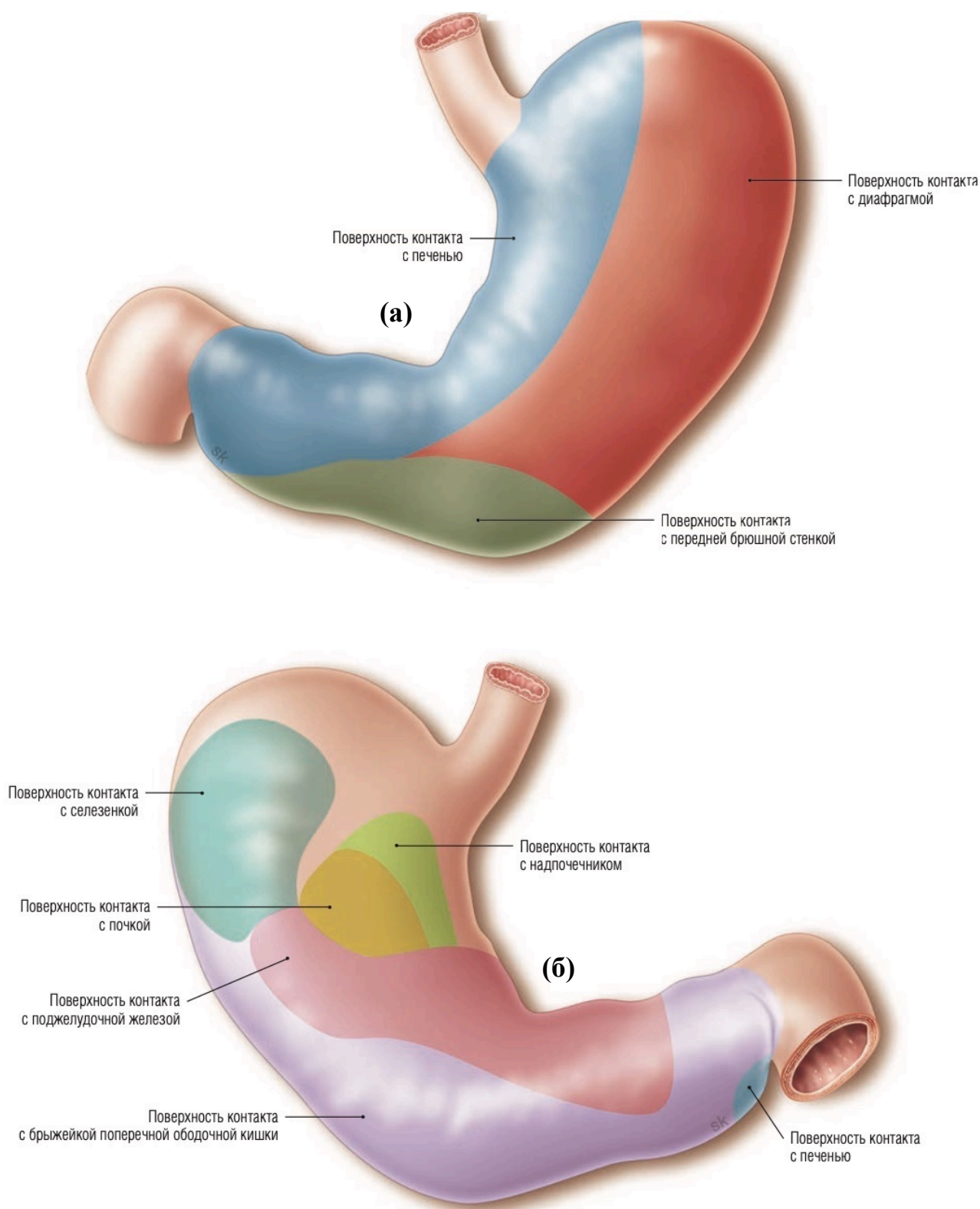


Рис.9 Поверхности контакта с близлежащими органами на передней стенке желудка (а) и задней стенке желудка (б)
Sobotta, 2022

Желудок смещается при дыхании и при наполнении соседних полых органов (поперечной ободочной кишки). Наименее подвижными зонами являются входной и выходной отделы желудка. Положение желудка обеспечивается наличием фиксирующих его связок (складок брюшины). Печеночно-желудочная связка (lig.hepatogastricum) начинается в области ворот печени и идет к малой кривизне желудка. Желудочно-ободочная связка (lig.gastrocolicum) идет от большой кривизны желудка к поперечной ободочной кишке. Желудочно-селезеночная связка (lig. gastrolienale) направляется от начала большой кривизны и левой части дна желудка к воротам селезенки.

Стенки желудка состоят из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек [195, 196].

Слизистая оболочка (tunica mucosa) имеет толщину 0,5—2,5 мм. Вдоль ее малой кривизны от кардиального к привратниковому отверстию направляется 4—5 продольных складок, облегчающих продвижение пищевой массы (дорожка желудка). В области дна и тела желудка имеются поперечные, продольные и косые складки (**рис. 10**). Расположение и размеры складок желудка (plicae gastricae) постоянно изменяются в различных физиологических условиях (аутопластика слизистой оболочки). При переходе привратникового канала в двенадцатиперстную кишку слизистая оболочка образует круговую складку—заслонку пилоруса (valvula pylorica). На поверхности слизистой оболочки находятся желудочные поля (areae gastricae). Они имеют полигональную форму, варьируют в размерах от 1 до 6 мм и придают поверхности желудка своеобразный зернистый вид. Каждое поле отделяется от соседнего бороздой (**рис. 11**). На поверхности желудочных полей имеются многочисленные желудочные ямки (foveolae gastricae), в которые открываются выводные протоки желез желудка. На 1 мм² поверхности слизистой оболочки желудка имеется до 60 желудочных ямок [195, 196].

Слизистая оболочка покрыта однослойным цилиндрическим эпителием. Апикальная часть этих клеток заполнена гранулами. В базальной части эпителиоцитов расположены овоидное ядро, эндоплазматическая сеть. Над

ядром находится комплекс Гольджи. В собственной пластинке слизистой оболочки наряду с сосудами, нервами, лимфоидными узелками, различными клетками (иммуноциты, гладкие миоциты и др.) находятся железы желудка.

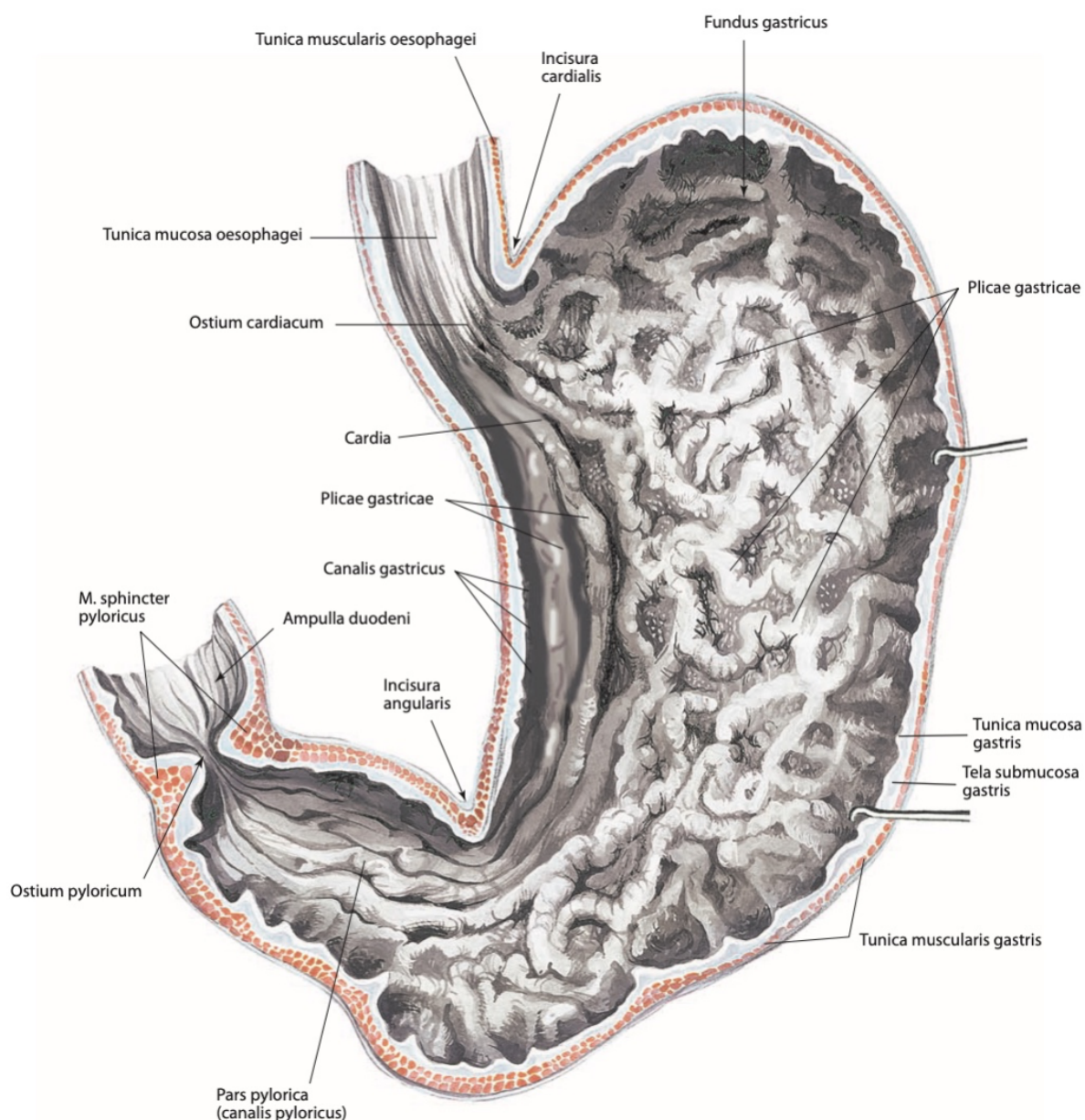


Рис.10 Слизистая оболочка желудка (передняя стенка желудка удалена)

Желудочные железы простые, трубчатые по форме, неразветвленные. Различают собственные (фундальные), пилорические и кардиальные железы желудка. Наиболее глубоко расположенное дно железы (ее тело) переходит в шейку (выводной проток), а затем в перешеек. Перешейки 4—5 желез открываются в желудочную ямку (**рис. 11**). Общее число желудочных желез составляет около 35 млн.

Собственные (главные, фундальные) железы желудка имеют длину 0,65 мм, диаметр — 30—50 мкм. Длина железы в 2—3 раза больше глубины желудочной ямки. Шейка составляет по длине одну треть тела железы. В собственной пластинке слизистой оболочки главные железы фиксированы соединительной тканью именно в области шейки. В собственных железах различают четыре типа клеток; главные экзокриноциты, париетальные (обкладочные), слизистые (добавочные) клетки (мукоциты) и эндокринные клетки.

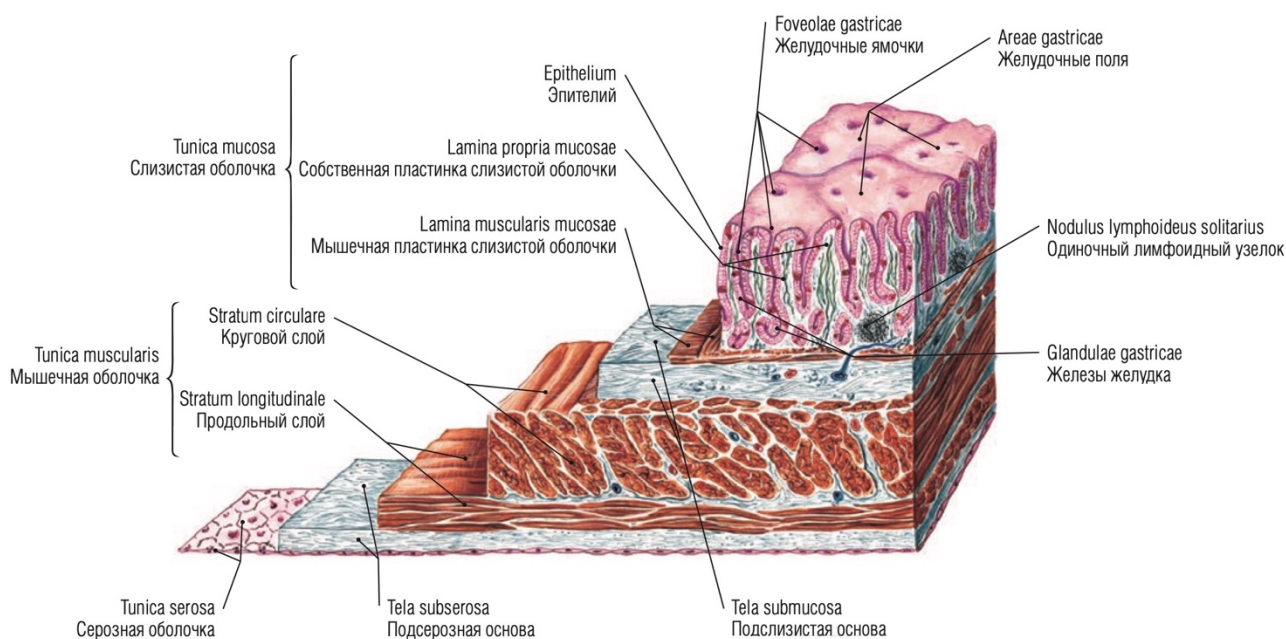


Рис.11 Строение стенки желудка. Микроскопическая картина.
Sobotta, 2022

Главные клетки (гланулоциты) имеются преимущественно в области дна и тела железы; они вырабатывают пепсиноген и химозин. Между главными клетками расположены одиночные париетальные и эндокринные клетки. Главные клетки имеют цилиндрическую форму. В апикальной части их цитоплазмы содержатся гранулы белкового секрета. На плазматической мембране апикальной части имеется множество коротких микроворсинок. Главные клетки характеризуются развитым комплексом Гольджи, зернистой эндоплазматической сетью, значительным количеством рибосом. Под комплексом Гольджи расположено ядро.

Париетальные клетки (гландулоциты) крупнее главных. Париетальные клетки имеют округлое или эллипсоидное ядро, множество митохондрий. Этим клеткам свойственно наличие разветвленных внутриклеточных секреторных канальцев, которые открываются в просвет железы. В просветах канальцев располагается синтезируемый клеткой неактивный комплекс соляной кислоты с белком. Попадая на слизистую оболочку желудка, этот комплекс распадается на соляную кислоту и белок.

Слизистые клетки имеют меньшие размеры, чем главные и париетальные glandулоциты. Форма клеток удлинённая, ядро располагается базально, органоиды имеют надъядерное положение. Относительно небольшое количество слизистых гранул находится в апикальной части цитоплазмы. Характерны слабое развитие комплекса Гольджи и эндоплазматической сети, значительное содержание митохондрий.

Эндокринные клетки в желудочных железах имеют морфологические и биохимические особенности. Описано более 10 разновидностей этих клеток. Энтерохромаффинные, или ЕС-клетки, самые многочисленные, вырабатывают серотонин и мелатонин. Энтерохромаффиноподобные (ECL) клетки выделяют гистамин. А-клетки синтезируют глюкагон, D-клетки — соматостатин, D₁-клетки — вазоактивный интестинальный полипептид, G-клетки — гастрин, Р-клетки — бомбезин и т.д. Общими для эндокринных клеток разных типов являются секреторные гранулы под ядром в базальной части цитоплазмы, надъядерное расположение комплекса Гольджи. Секрет эндокринных желез выделяется через базальную и базолатеральную части клеточной мембраны в межклеточное пространство.

Пилорические железы залегают в области привратника, особенно возле малой кривизны, а также около большой кривизны. Анатомические границы пилорической части желудка и зона расположения этих желез не совпадают. Железы этой группы в виде широких тяжей могут залегать в области дна желудка. У пилорических желез преимущественное большинство составляют

мукоциты, между которыми выявляются *париетальные и эндокринные клетки*. Главные клетки в составе этих желез отсутствуют.

Кардиальные железы расположены в области кардии желудка. Протяженность области их локализации индивидуально колеблется. Эти железы содержат преимущественно мукоциты; имеются также париетальные и эндокринные клетки.

Мышечная пластинка слизистой оболочки (lamina muscularis mucosae) образована тремя слоями гладких миоцитов: внутренний и наружный слои ориентированы циркулярно, средний — продольно. Отдельные тонкие мышечные пучки проникают в толщу собственной пластинки слизистой оболочки. Сокращение гладкомышечных элементов способствует образованию складок слизистой оболочки и выведению секрета из желудочных желез.

Подслизистая основа (tela submucosa) хорошо развита. Ее рыхлая волокнистая соединительная ткань богата эластическими волокнами, содержит сосуды и нервы, многочисленные лимфоидные узелки и различные клеточные элементы.

Мышечная оболочка желудка (tunica muscularis) сформирована гладкой мышечной тканью, образующей три слоя (**рис. 12**). Наружный слой мускулатуры имеет продольную ориентацию, средний — циркулярную направленность, внутренний — косую. Продольные мышечные пучки расположены преимущественно вблизи малой и большой кривизны желудка; отдельные продольные пучки имеются в области привратника. Утолщение циркуляторного слоя в области кардии образует *кардиальный сфинктер*. Его толщина связана с формой желудка. У желудка в форме чутка сфинктер более толстый и узкий, у желудка в форме рога этот сфинктер тоньше, но шире. Циркулярный слой наиболее развит в пилорическом отделе, где он образует *пилорический сфинктер* (m. sphincter pylorici) толщиной 3—5 мм. При его сокращении выход из желудка в двенадцатиперстную кишку закрывается. Косые мышечные пучки залегают под циркуляторной мускулатурой. Косо ориентированные пучки миоцитов перекидываются через кардиальную часть слева от кардиального отверстия и

спускаются веером вниз и вправо в толще передней и задней стенок желудка в направлении большой кривизны, где они вплетаются в подслизистую основу. Между мышечными слоями находится межмышечное нервное сплетение.

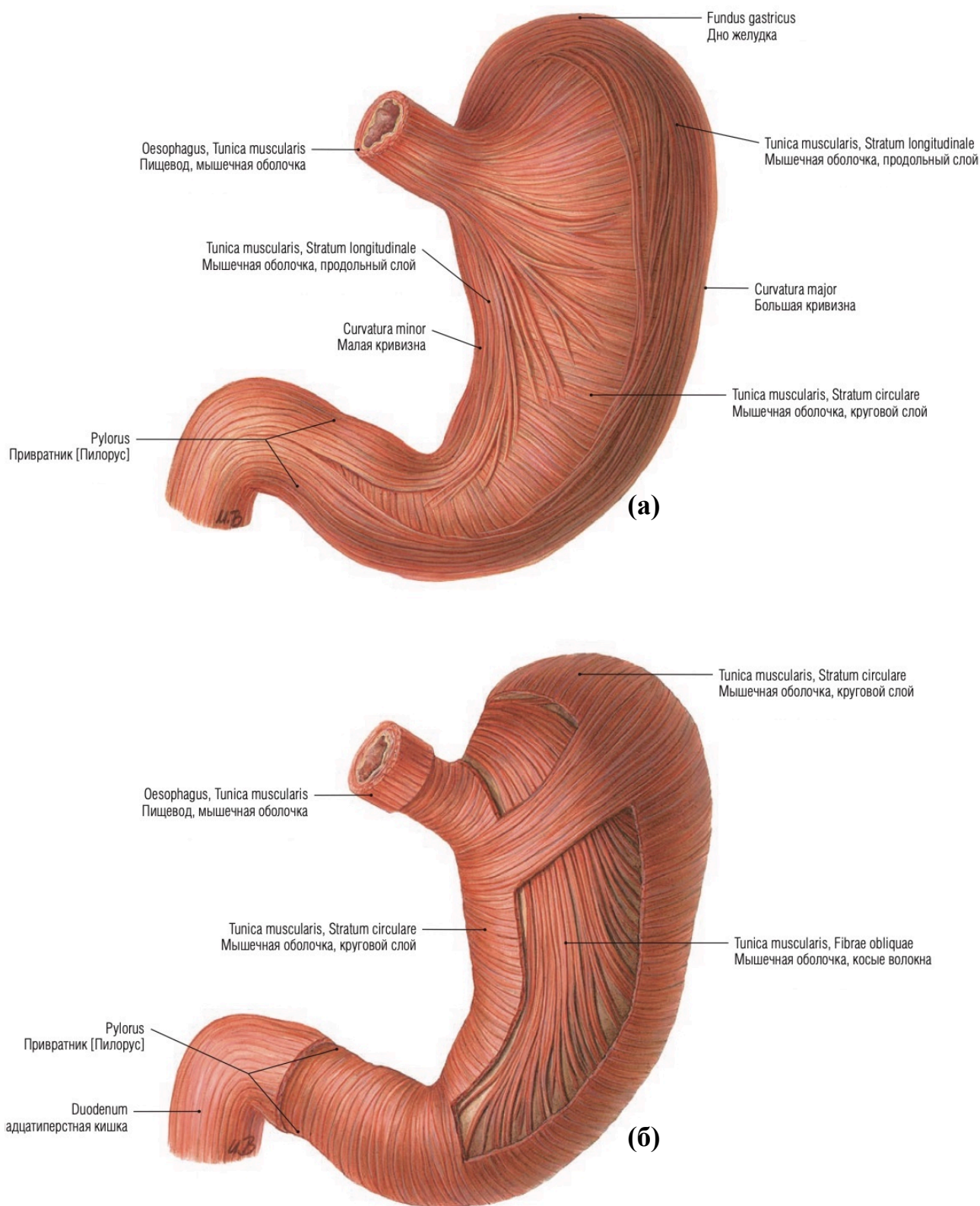


Рис.12 Мышечные слои желудка; вид спереди. (a) Наружные слои. (б) Внутренние слои.
Sobotta, 2022

Мускулатура желудка поддерживает его тонус, создает постоянное давление в просвете желудка и осуществляет в нем перемешивание пищевых масс (перистальтику). В результате перемешивания пищевых масс с желудочным соком образуется химус — жидкая каша, которая отдельными порциями выводится из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Снаружи желудок покрыт брюшиной (интраперитонеальное положение). Лишь узкие полоски, расположенные на малой и большой кривизне, лишены серозного покрова. Серозная оболочка отделена от мышечной подсерозной основой [195, 196].

Кровоснабжение (рис. 13, табл. 1): левая желудочная артерия (из чревного ствола), правая желудочно-сальниковая артерия (из желудочно-двенадцатиперстной артерии), правая желудочная артерия (из собственной печеночной артерии), левая желудочно-сальниковая артерия и короткие желудочные артерии (из селезеночной артерии). Желудочные и желудочно-сальниковые артерии анастомозируют, образуя вокруг желудка артериальное кольцо [195, 196].

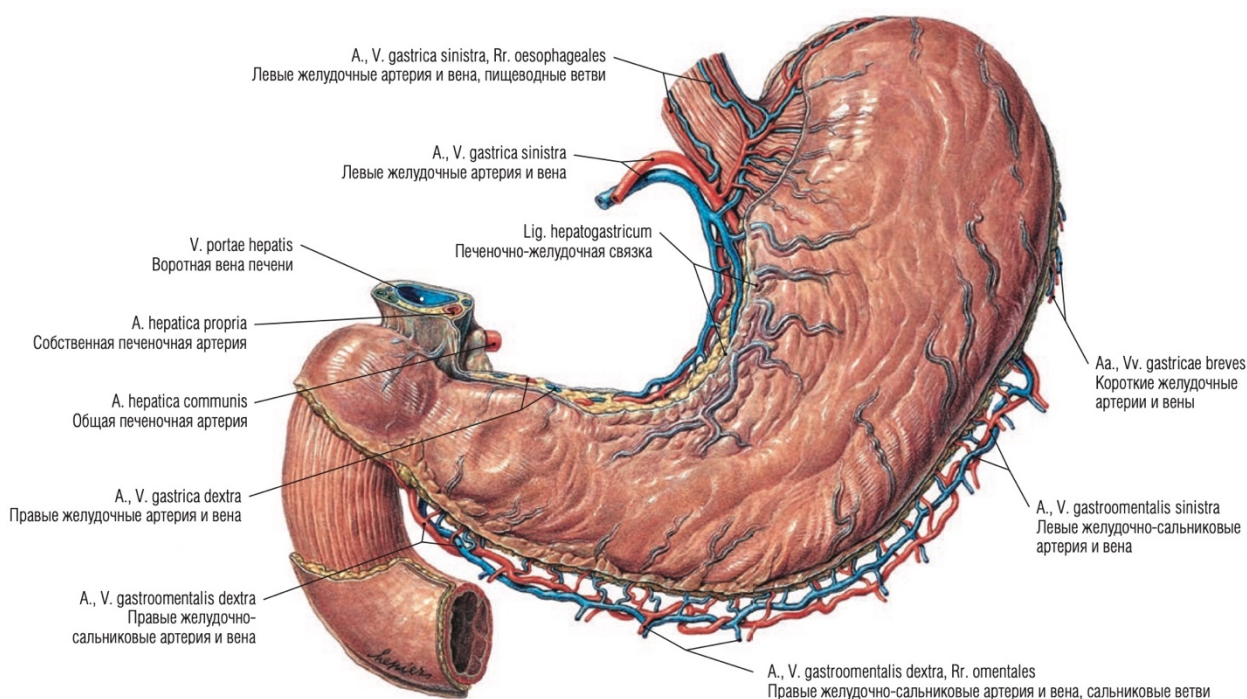


Рис.13 Артерии и вены желудка на схематичном изображении
Sobotta, 2022

Венозный отток (рис. 13, табл. 2): левая и правая желудочные, левая и правая желудочно-сальниковые вены (притоки воротной вены) [195, 196].

Таблица 1. Артерии желудка

АРТЕРИИ ЖЕЛУДКА	
Малая кривизна желудка	Левая желудочная артерия (A. gastrica sinistra), отходит непосредственно от чревного ствола
	Правая желудочная артерия (A. gastrica dextra) — ветвь собственной печеночной артерии (A. hepatica propria)
Большая кривизна желудка	Левая желудочно-сальниковая артерия (A. gastromentalis sinistra) — ветвь селезеночной артерии (A. splenica)
	Правая желудочно-сальниковая артерия (A. gastromentalis dextra) — ветвь гастродуоденальной артерии (A. gastroduodenalis), которая является ветвью общей печеночной артерии (A. hepatica communis)*
Дно желудка	Короткие желудочные артерии (Aa. gastricae breves) — ветви селезеночной артерии
Задняя поверхность желудка	Задняя желудочная артерия (A. gastrica posterior)** — ветвь селезеночной артерии
Примечание	* Данные сосуды также кровоснабжают большой сальник (Omentum majus). ** Присутствует в 30–60% случаев.

Таблица 2. Вены желудка

ВЕНЫ ЖЕЛУДКА	
Малая кривизна желудка	Левая желудочная вена (V. gastrica sinistra)*, впадает в воротную вену печени (V. portae hepatis)
	Правая желудочная вена (V. gastrica dextra)*, впадает в воротную вену печени
Большая кривизна желудка	Левая желудочно-сальниковая вена (V. gastromentalis sinistra), впадает в селезеночную вену (V. splenica)
	Правая желудочно-сальниковая вена (V. gastromentalis dextra), впадает в верхнюю брыжеечную вену (V. mesenterica superior)
Дно желудка	Короткие желудочные вены (Vv. gastricae breves), впадают в селезеночную вену
Задняя поверхность желудка	Задняя желудочная вена (V. gastrica posterior)**, впадает в селезеночную вену
Примечание	* Данные вены образуют анастомоз с системой непарных вен посредством пищеводных вен (Vv. oesophageales) и, следовательно, с верхней полой веной (V. cava superior). ** Присутствует в 30–60% случаев.

Отток лимфы (рис. 14): правые и левые желудочные, правые и левые желудочно-сальниковые, пилорические лимфатические узлы [195, 196].

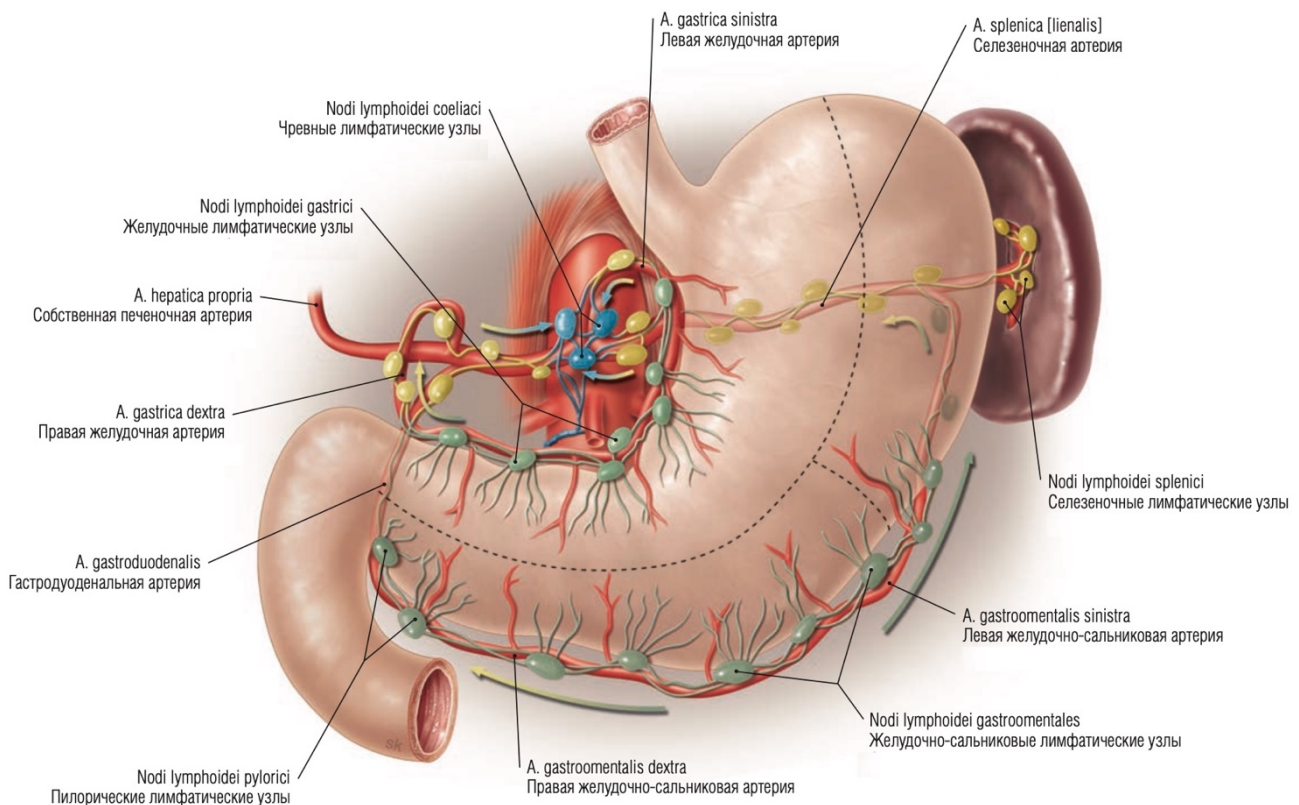


Рис.14 Области оттока лимфы от желудка; вид спереди.

В трех основных областях оттока лимфы от желудка (пунктирные линии) есть три уровня оттока лимфы, расположенных параллельно друг другу: уровень I (зеленый цвет) — лимфатические узлы вдоль малой кривизны и большой кривизны желудка (желудочные лимфатические узлы, желудочно-сальниковые лимфатические узлы и пилорические лимфатические узлы); уровень II (желтый цвет) — лимфатические узлы вдоль ветвей чревного ствола (Truncus coeliacus) (селезеночные лимфатические узлы); уровень III (голубой цвет) — лимфатические узлы у начала чревного ствола. От этих узлов лимфа по кишечному стволу (Truncus intestinalis) оттекает в грудной проток (Ductus thoracicus).

Sobotta, 2022

Иннервация (рис. 15): желудочное сплетение, образованное блуждающими нервами и симпатическими нервными волокнами чревного сплетения.

Преганглионарные парасимпатические нервные волокна достигают желудка в составе переднего и заднего блуждающих стволов, опускающихся по пищеводу и идущих вдоль малой кривизны желудка. В результате вращения желудка в процессе развития передний блуждающий ствол происходит преимущественно из левого блуждающего нерва (X), тогда как задний

блуждающий ствол — из правого блуждающего нерва (X). Привратниковой части желудка достигают печеночные ветви блуждающих стволов. Постганглионарные парасимпатические нервные волокна в основном находятся в стенке желудка. Парасимпатический блуждающий ствол стимулирует перистальтику желудка и секрецию желудочных желез, повышая таким образом кислотность. Преганглионарные симпатические нервные волокна проходят в составе большого внутренностного нерва и малого внутренностного нерва (N.splanchnicus minor) через диафрагму и достигают чревных узлов, «Гусиная (воронья)» лапка

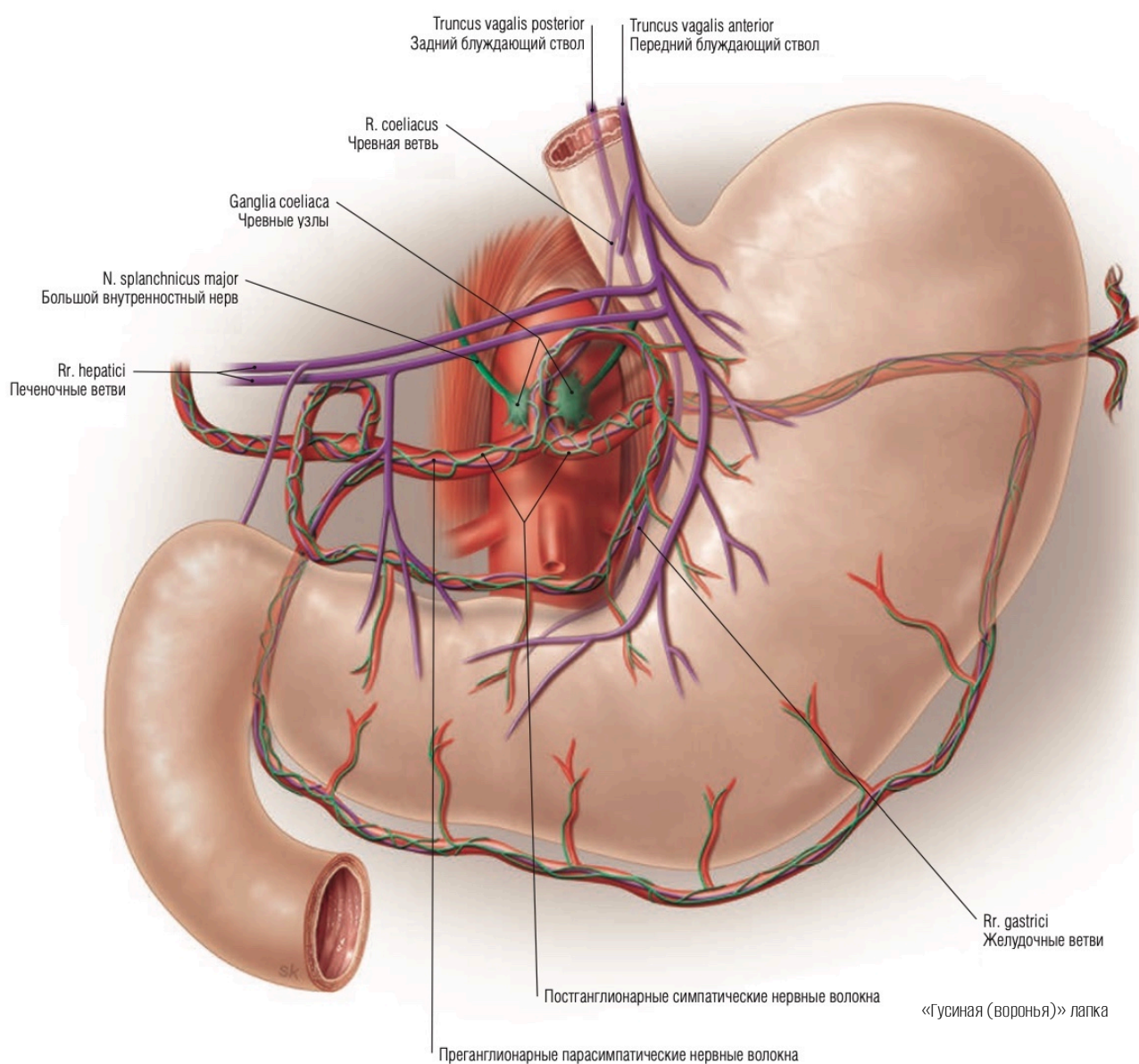


Рис.15 Автономная иннервация желудка; полусхематичное изображение (симпатическая иннервация — зеленый цвет, парасимпатическая иннервация — фиолетовый цвет)
Sobotta, 2022

расположенных у места отхождения чревного ствола, где преганглионарные симпатические нервные волокна переключаются на постганглионарные, которые достигают разных отделов желудка в составе периартериальных нервных сплетений. Симпатическая иннервация оказывает действие, противоположное парасимпатической иннервации, — тормозит перистальтику желудка, секрецию железами соляной кислоты и снижает его кровоснабжение [195, 196].

ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛУДКА

Секреторная функция

У здорового человека в условиях покоя в течение часа выделяется около 50 мл желудочного сока. Секрецию желудочного сока, связанную с приемом пищи, условно разделяют на три фазы: рефлекторную (нейрогенную, или вагусную), желудочную (гуморальную или гастриновую) и кишечную.

Желудочный сок способен повреждать и переваривать живые ткани благодаря наличию в нем HCl и пепсина. Ткани желудка и двенадцатиперстной кишки защищены от аутолиза защитным слизисто-бикарбонатным барьером, интегрированной системой механизмов, стимулирующих и тормозящих секрецию HCl, моторику желудка и двенадцатиперстной кишки.

Этот барьер слизистой оболочки образуют:

- слой густой слизи, покрывающей эпителий желудка в виде пленки толщиной 1,0—1,5 мм, и содержащиеся в слизи ионы бикарбоната;
- апикальная мембрана клеток;
- базальная мембрана клеток. Слизистый гель замедляет скорость обратной диффузии H^+ -ионов (из просвета желудка в слизистую оболочку), нейтрализует H^+ -ионы, не дает им повреждать клетки.

Стимуляция секреции HCl происходит под влиянием ацетилхолина, гастрина, гистамина и продуктов переваривания пищи (пептиды, аминокислоты) [217].

Ацетилхолин — медиатор парасимпатической нервной системы. Он высвобождается в стенке желудка в ответ как на стимуляцию блуждающих нервов (в рефлекторную фазу желудочной секреции), так и на локальную стимуляцию интрамуральных нервных сплетений при нахождении пищи в желудке (в желудочную фазу секреции). Ацетилхолин является средним по силе стимулятором продукции HCl и сильным возбудителем высвобождения гастрина из G-клеток. Кроме того, возбуждение блуждающих нервов повышает чувствительность обкладочных клеток к воздействию гастрина и усиливает моторику желудка [217].

Гастрин — полипептидный гормон, выделяется G-клетками антрального отдела желудка и верхнего отдела тонкой кишки, стимулирует секрецию HCl париетальными клетками и повышает их чувствительность к парасимпатической стимуляции. Также гастрин увеличивает секрецию пепсина главными клетками желудка, что, вместе с повышением кислотности желудочного сока, обеспечивающим оптимальный pH для действия пепсина, способствует оптимальному перевариванию пищи в желудке.

Одновременно гастрин увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи в слизистой желудка, обеспечивая тем самым защиту слизистой от воздействия соляной кислоты и пепсина. Гастрин тормозит опорожнение желудка, что обеспечивает достаточную для переваривания пищи длительность воздействия соляной кислоты и пепсина на пищевой комок.

Высвобождение гастрина из G-клеток вызывают парасимпатическая стимуляция, белковая пища, пептиды, аминокислоты, кальций, механическое растяжение желудка и щелочное значение pH в его антральном отделе. Эндокринная функция гастрина характеризуется не только стимулирующим воздействием на желудочную секрецию, но и трофическим влиянием на слизистую оболочку и энтерохромаффинные клетки.

Производство гастрина угнетают нейрогенные влияния (ингибиторные парасимпатические волокна), эндогенные опиоиды — эндорфины и энкефалины, аденозин; химические воздействия (низкий pH в антральном отделе желудка),

гормоны-антагонисты гастрина (кальцитонин, соматостатин, глюкагон). Повышение гастрином секреции соматостатина, угнетающего секрецию гастрина, является еще одним примером отрицательной обратной связи. Секреция гастрина также угнетается холецистокинином и секретинном. Физиологическое значение этого механизма состоит в уменьшении секреции кислоты и пепсина после начала кишечной фазы пищеварения и обеспечении функционального покоя опустошившегося желудка, а также в обратной связи, ограничивающей гиперсекрецию кислоты (поскольку уровни секретина и холецистокинина зависят от pH поступающей в двенадцатиперстную кишку пищевой кашицы) [217].

Гистамин является мощным стимулятором секреции HCl. Эндогенный гистамин в желудке синтезируют и хранят клетки слизистой оболочки (тучные, энтерохромаффинные, париетальные). Секреция, стимулированная гистамином, является результатом активации H₂-рецепторов на мембране париетальных клеток.

Антральный отдел желудка в зависимости от уровня pH его содержимого регулирует продукцию HCl париетальными клетками. Выделяющийся из G-клеток гастрин стимулирует секрецию HCl, а ее избыток, вызывая закисление содержимого антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, тормозит высвобождение гастрина. При интрагастральном pH менее 2,0 и интрадуоденальном pH ниже 2,5 высвобождение гастрина и секреция HCl прекращаются. По мере разбавления и нейтрализации HCl щелочным секретом антральных желез при показателе pH в желудке более 4,0 и pH в двенадцатиперстной кишке более 6,0 высвобождение гастрина и секреция HCl возобновляются. Так действует «антродуоденальный тормозной механизм».

Поступление кислого содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку стимулирует эндокринную функцию S-клеток. При значении pH менее 4,5 высвобождающийся в кишке секретин тормозит секрецию HCl, стимулирует выделение бикарбонатов и воды поджелудочной железой, печенью, дуоденальными (бруннеровыми) железами. При нейтрализации HCl щелочным

секретом в полости двенадцатиперстной кишки повышается значение pH, прекращается высвобождение секретина и возобновляется секреция HCl. Так действует «секретиновый тормозной механизм».

Мощными ингибиторами секреции HCl являются соматостатин, вырабатываемый эндокринными D-клетками желудка и верхнего отдела тонкой кишки; вазоактивный, интестинальный полипептид. На секрецию HCl влияет также гастрингибирующий полипептид.

В результате координированного действия стимулирующих и тормозящих секрецию HCl механизмов продукция ее париетальными клетками осуществляется в пределах, необходимых для пищеварения и поддержания нормального кислотно-основного состояния [217].

Грелин – пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот обладающий свойствами гонадо-, соматолиберина. Грелин синтезируется клетками в желудочно-кишечном тракте, преимущественно эндокринными P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. В меньшем количестве эти клетки имеются в двенадцатиперстной кишке. Рецепторы в ЦНС к грелину находятся в дугобразном и вентромедиальном ядре гипоталамуса. Этот гормон играет важную роль как в регуляции пищевого поведения, так и в регуляции инсулиновой секреции и чувствительности к инсулину.

Грелин влияет на увеличение количества принимаемой пищи и массу жира, действуя на уровне гипоталамуса. Грелин является участником сложного процесса регуляции энергетического гомеостаза, влияя и на затраты энергии путем корректировки сигналов голода, и на расход энергии (синтез АТФ, накопление жира, накопление гликогена, теплообмен). Наиболее изученные физиологические эффекты грелина включают усиление чувства голода и стимуляцию потребления пищи, регуляцию циклов сон – бодрствование и поведенческих реакций, регуляцию моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, уменьшение активности репродуктивной системы, кардиопротективное действие, антипролиферативное действие в неопластических клетках, участие в иммунных реакциях, стимуляцию секреции пролактина, АКТГ и вазопрессина.

Грелин играет значительную роль в работе нервной системы, особенно в работе гиппокампа, и важен для познавательной активности при изменяющихся условиях среды, в частности, в процессах поиска пищи. Грелин действует на рецепторы в поджелудочной железе, тормозя секрецию инсулина, которая стимулируется глюкозой.

Концентрация грелина в плазме крови перед приемами пищи увеличивается, а после приемов – уменьшается. Считается, что он взаимно дополняет (является синергистом) гормон лептин, производимый адипоцитами белой жировой ткани, который вызывает насыщение, когда присутствует в более высоких концентрациях. Так же лептин повышает чувствительность клеток печени и мышечной ткани к инсулину, снижает синтез последнего, повышает высвобождение норадреналина, принимает участие в развитии эндотелиальной дисфункции, атерогенезе, стимулирует сосудистое воспаление, оксидативный стресс, гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, тем самым принимая участие в патогенезе СД2, АГ, ИБС и их осложнений. В результате взаимодействия лептина и рецепторов к нему, расположенных на поверхности тромбоцитов, стимулируется тромбообразование, вследствие чего повышается риск тромбозов [215, 216, 218].

Моторная функция

Вне фазы желудочного пищеварения желудок находится в спавшемся состоянии. Во время еды благодаря изменению тонуса мышц («рецептивное расслабление») желудок может вместить примерно 1500 мл пищи без заметного повышения внутриполостного давления. Дно и тело желудка выполняют главным образом функцию резервуара и желудочного пищеварения, а основная функция пилороантрального отдела — смешивание, измельчение и эвакуация содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Благодаря действию замыкательного аппарата предотвращается рефлюкс дуоденального содержимого в желудок.

Блуждающие нервы стимулируют перистальтические сокращения желудка, понижают тонус пилорического сфинктера и нижнего пищеводного сфинктера. Симпатическая нервная система оказывает противоположное действие. Гастрин снижает тонус пилорического сфинктера, секретин и холецистокинин вызывают его сокращение.

В двенадцатиперстной кишке желудочный химус подвергается дальнейшей механической и химической обработке. Происходит переваривание всех пищевых ингредиентов протеолитическими, амилалитическими и липолитическими ферментами.

Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

ВВЕДЕНИЕ

По данным Глобальной сети по борьбе с раком (GLOBOCAN), рак желудка входит в десятку наиболее распространенных видов рака во всем мире. В 2020 году было зарегистрировано около 1,1 миллиона новых случаев рака желудка.

Рак желудка также занимает одно из лидирующих мест по уровню смертности. В 2020 году от рака желудка умерло около 769 000 человек, что делает его четвертым по смертности среди онкологических заболеваний и занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации [1, 118–120].

Глобальная распространенность:

Восточная Азия: самые высокие показатели распространенности рака желудка наблюдаются в Восточной Азии, особенно в Японии, Южной Корее и Китае. Эти регионы характеризуются высоким уровнем заболеваемости и активно внедряют программы скрининга и профилактики.

Латинская Америка и Восточная Европа: умеренно высокие уровни распространенности наблюдаются в некоторых странах Латинской Америки (например, в Чили) и Восточной Европе (например, в Беларуси).

Северная Америка и Западная Европа: в этих регионах уровень распространенности относительно низкий, хотя все еще значительный. Заболеваемость раком желудка здесь, как правило, ниже, чем в Восточной Азии.

Две трети случаев рака приходится на Восточную Азию, Восточную Европу и Южную Америку, при этом коэффициент смертности составляет 78% по сравнению с 65% в промышленно развитых странах [121].

При постановке диагноза практически каждый второй пациент с раком желудка имеет прогрессирующее заболевание, а 5-летняя выживаемость составляет менее 30% [122, 123].

Мужчины имеют более высокий риск заболеваемости раком желудка, чем женщины. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет примерно

2:1. Рак желудка чаще всего встречается у людей старше 50 лет. Риск увеличивается с возрастом. Пик заболеваемости приходится на 65 лет.

Рак желудка представляет собой гетерогенную группу злокачественного поражения эпителиальной ткани с различными предрасполагающими условиями и этиологическими факторами [124]. Самая распространенная форма рака желудка — аденокарцинома, она встречается более чем в 90% случаев. Редкими считаются плоскоклеточная карцинома (0,04–0,07%), аденосквамозная карцинома (менее 1%) и недифференцированная карцинома.

Рак желудка кишечного типа является наиболее распространенным вариантом рака желудка (на его долю приходится 50–70% случаев), а его географическое распространение совпадает с распространением инфекции, вызываемой бактерией *H.pylori* [125]. В регионах с более низким уровнем развития медицинской инфраструктуры или скрининговых программ, распространенность может быть выше вследствие поздней диагностики.

Исторический очерк

В четвертом веке до нашей эры Гиппократ впервые применил термин «рак» («Karkinos») к заболеванию желудка, что, по-видимому, соответствует современному описанию злокачественной опухоли желудка [126]. В первой половине XIX века Крювелье и Рокитанский представили первое анатомическое описание злокачественной опухоли желудка и описали связь между язвой и раком желудка. В 1879 году фон ден Вельден сообщил о биологической связи между ахлоргидрией и опухолями желудка [127-129]. Как сообщает Говард К. Грей, в каталоге библиотеки Surgeon General's Office США за 1892 год перечислено 955 наименований работ, посвященных раку желудка. За 20 последующих лет количество научных публикаций о раке желудка выросло до более чем 1700.

Необычайная распространенность рака желудка в то время послужила причиной большого количества исследований, посвященных гастриту, секреции желудочного сока и методам диагностики рака желудка, отличным от аутопсии.

В начале XX века Фабер изменил подход к гистопатологии, впервые применив посмертное введение формалина в желудок, который «очистил» микропрепараты от аутолитических артефактов, предоставив гистологические доказательства того, что «рак желудка в большинстве случаев развивается на основе хронического гастрита» [130].

В середине XX века Комфорт обобщил имеющуюся информацию и связал атрофию слизистой оболочки желудка с гипоацидностью, определив хронический атрофический гастрит как «площадку канцерогенеза», на которой возникают большинство случаев рака желудка [131].

С появлением фиброволоконной эндоскопической техники и гистологических исследований *in vivo* представления как об опухоли, так и о предраковых заболеваниях значительно расширились. Множество эпидемиологических исследований изучали связь между гастритом и раком желудка, что привело к накоплению основополагающей информации. Эта информация впоследствии была обобщена Корреа (1975) в его гипотезе о «многоступенчатой/многофакторной онкогенезе» [132].

В 1983 году Уоррен и Маршалл сообщили, что инфекция *H. pylori* вызывает хронический гастрит, а рак желудка был признан «инфекционным эпидемическим заболеванием» [133, 134]. Эта «инфекционная природа» может объяснить большинство эпидемиологических характеристик рака желудка, а также предоставить клинико-биологическое обоснование для любых попыток первичной и вторичной профилактики этого заболевания [135].

ЭТИОЛОГИЯ

Рак желудка – многофакторное, полиэтиологическое заболевание. Он может быть синдромальным/наследственным, связанным с определенными мутационными процессами [139-142]. Однако чаще всего рак желудка носит спорадический характер и возникает в результате прогрессирующего накопления генотипических и фенотипических изменений, спровоцированных длительно существующим гастритом, в основном вызванным инфекцией

H. pylori [143-145]. Как упоминалось выше, раку желудка обычно предшествуют атрофический гастрит и кишечная метаплазия, которые в свою очередь развиваются в результате воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка. Эти изменения тесно связаны с инфицированием *H. pylori*.

Инфицирование *H. pylori*

В 1994 году МАИР отнесло инфекцию *H. pylori* к I-й группе доказанных канцерогенов – канцероген I класса [146]. По оценкам специалистов, инфекция *H. pylori* является причиной более 75% дистальных (антральных) раков желудка и связана с обоими типами – кишечным и диффузным; ассоциация с проксимальными (кардиальными) раками является спорной [100, 147].

Helicobacter pylori грамотрицательная, извитая, подвижная бактерия, способная колонизировать слизистую оболочку желудка человека и выживать в этих крайне неблагоприятных условиях у более чем половины населения нашей планеты. Глобальное распространение носительства *H. pylori* позволяет предположить наличие у бактерии «умных» стратегий [99]. Инфекция обычно приобретается в детстве и, как правило, сохраняется в течение десятилетий, если ее не лечить и не уничтожить бактерию. Точные механизмы передачи бактерии до сих пор неизвестны, но считается, что она передается от человека к человеку. К причинам, способствующим развитию заболеваний, как правило, относят: сопутствующие инфекции желудочно-кишечного тракта, неправильную стерилизацию медицинских инструментов (как правило эндоскопов), несоблюдение правил личной гигиены, длительный контакт с инфицированными или носителями, в том числе с членами семьи, и ряд других факторов [99].

Описано множество механизмов канцерогенеза, связанного с *H. pylori*, включая воспаление, прямое взаимодействие с организмами, вызывающими генетическую нестабильность в организме хозяина, и эпигенетические изменения, связанные с *H. pylori*-ассоциированной бактерией [148]. *H. pylori* различаются по степени вирулентности. К наиболее важным факторам, влияющим на вирулентность *H. pylori*, относятся вакуолизирующий токсин

VacA, нейтрофил-активирующий белок *H.pylori* (NapA) и белки, кодируемые островом патогенности *cag* [149].

Считается, что *H.pylori* играет необходимую, но недостаточную причинную роль в развитии рака желудка. Например, риск развития рака желудка в течение жизни у японцев оценивается в 11%, в то время как у жителей Южной Африки и южных индийцев рак желудка встречается редко, несмотря на очень высокую распространенность инфекции *H.pylori* [150]. Как будет показано дальше, *H.pylori*-ассоциированный рак желудка тесно связан с атрофическим гастритом, который, в свою очередь, ассоциируется с факторами окружающей среды, и особенно с диетой, а заболеваемость раком желудка быстро меняется в зависимости от смены региона жительства или пищевых привычек.

В одном эпидемиологическом исследовании рака желудка, проведенном в Москве, выявлено, что инфицированность НР повышает риск рака желудка только у курящих, а курение повышает риск рака желудка только у мужчин с *H.pylori* [100].

Низкий уровень общего железа в организме, выражающийся в снижении уровня сывороточного ферритина, также ассоциируется с раком желудка, но это, вероятно, ложная связь, поскольку *H.pylori* ассоциируется с дефицитом железа. Самое распространенное последствие инфицирования *H.pylori* – дефицит железа [151]. Он возникает прежде всего вследствие хронической кровопотери на фоне эрозивно-язвенных изменений слизистой желудка и 12-п.кишки, скрытые потери крови возможны, даже без классического ЖКК, за счет микропотерь при эрозивном и гемморагическом гастрите.

Во-вторых, наличие *H.pylori* приводит к бактериальной секвестрации свободного железа, ингибируя свободное всасывание поступающего в организм железа.

В-третьих, микробное обсеменение желудка *H.pylori* требует большого количества железа для роста бактерий и приводит к использованию железа хозяина. Многие бактерии секретируют хелатные комплексы, имеющие сродство к трехвалентному железу (сидерофоры) и способным поглощать железо

необходимое для своей жизнедеятельности. Несмотря на то, что у *H.pylori* нет идентифицированного сидерофора или его рецептора, микроорганизм синтезирует белки, содержащие трехвалентное железо, то есть непосредственно нуждается в железе.

В-четвертых, одной из причин развития железодефицита под влиянием *H.pylori* является развитие атрофии слизистой желудка, что приводит к нарушению высвобождения и всасывания железа из продуктов питания. Развитие железодефицита, обусловлено снижением кислотности желудочного сока. Наличие *H.pylori* приводит к снижению уровня витамина С. Что так же влияет на восстановление и всасывание железа в кишечнике. Кроме того, атрофический гастрит приводит к развитию дефицита витамина В₁₂. Ряд исследования показали, что заражение *cagA*-положительным штаммом *H.pylori* увеличивает риск атрофии желудка по сравнению с *cagA*-отрицательным штаммом. Распространение дефицита железа по результатам этих исследований не зависело от наличия *cagA*-положительных или *cagA*-отрицательных штаммы *H.pylori*.

Пятая группа патогенетических причин развития анемии у пациентов инфицированных *H.pylori*, связывают с развитием анемии хронического воспаления, за счет экспрессии *H.pylori* синтеза провоспалительных цитокинов [101].

Инфицирование вирусом Эпштейна-Барр

Вирус Эпштейна-Барр также является инфекционным агентом, связанным с раком желудка. В ряде исследований, проведенных в Азии, Европе и Америке, ВЭБ-инфекция стабильно ассоциируется с 5–16% случаев рака желудка [152, 153]. У мужчин ВЭБ-положительные опухоли встречались в два раза чаще, чем у женщин, а опухоли, возникающие в проксимальном отделе желудка, были ВЭБ-положительными более чем в два раза чаще, чем опухоли в антральном отделе. Не было выявлено различий в распространенности ВЭБ между кишечным и диффузным гистологическими типами, но была установлена

достоверная связь (>90%) между ВЭБ-инфекцией и редким лимфоэпителиомоподобным раком желудка. ВЭБ-ассоциированные опухоли представляют собой отдельный подтип карцином желудка, гистологически отличающийся необычайно сильной инфильтрацией иммунными клетками. Вероятно, вирусы переносятся в эпителиальные клетки инфицированными В-лимфоцитами. В раковых клетках вирусные геномы остаются неповрежденными и экспрессируют различные генные продукты, особенно EBNA1, который необходим для поддержания вирусного генома в процессе репликации, а также малые EBER РНК и BART мРНК. Только часть раковых опухолей экспрессирует латентный мембранный белок 2А (LMP2A). Этот паттерн экспрессии соответствует латентности I или II ВЭБ. Таким образом, спектр экспрессируемых генов шире, чем при лимфоме Беркитта, но не столь обширен, как при лимфоме Ходжкина или В-лимфобластоидных клеточных линиях.

В отличие от других подтипов, TP53 редко мутирует в ВЭБ-ассоциированном раке желудка, возможно, потому что вирусные мРНК снижают его экспрессию. Вместо этого в большинстве этих опухолей мутирует PIK3CA, тогда как в других подтипах этот показатель составляет менее 40%; также наблюдаются делеции PTEN. ERBB2 часто амплифицирован. Гиперметилирование ДНК выражено и даже выше, чем в CIMP+ раке желудка, возможно, опосредовано повышением уровня *de novo* метилтрансферазы DNMT3B. В частности, гиперметилирование затрагивает оба промотора в гене CDKN2A и промотор CDH1, но не MLH1 – рак, ассоциированный с ВЭБ, таким образом, не подвергается гиперметилированию. Еще одной отличительной особенностью EBV-ассоциированных раков желудка является амплификация группы генов в 9p24.1, включающей JAK2, PDL1 и PDL2. Их сверхэкспрессия приводит к усилению сигнала JAK2 → STAT1 → IRF1 и особенно к высокой экспрессии PD-L1 и PD-L2 на поверхности опухолевых клеток, что препятствует уничтожению цитотоксическими Т-клетками. Эта активация объясняет тот факт, что EBV-ассоциированный рак желудка сильно инфильтрирован иммунными клетками, включая Т-клетки, но они не могут уничтожить карциному. Таким

образом, этот подтип рака желудка может быть особенно чувствителен к современной иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек и мелкомолекулярных препаратов, ингибирующих JAK2 [187].

Неинфекционные факторы риска и образ жизни

Алиментарные факторы

Питание играет важную роль в этиологии злокачественных опухолей, по крайней мере одна треть всех злокачественных опухолей связана с питанием. Исследования мигрантов из стран Юго-Восточной Азии в США (Гавайи и Калифорнию) показали, что у японцев и китайцев, проживающих в США, уже в первом поколении снизилась заболеваемость раком желудка и выросла заболеваемость раком толстой кишки [100].

Среди пищевых факторов высокое потребление соли исторически ассоциируется с повышенным риском развития рака желудка, в основном в связи с инфекцией *H.pylori* [124]. Многие исследования типа «случай-контроль» постоянно подтверждали положительную связь между потреблением соленых рыбы, мяса, овощей и раком желудка. А недавно эта связь была подтверждена в систематическом обзоре имеющихся эпидемиологических данных [154, 155]. Соль и консервированные солью продукты питания (рыба, мясные консервы, овощи) – увеличивают риск развития рака желудка в 2 раза, который повышается при наличии атрофического гастрита. Высокосолевая диета также поддерживает колонизацию *H.pylori*. Потребление большого количества соленого розового Кашмирского чая может быть основным фактором развития рака желудка и пищевода в этом регионе. Национальное корейское блюдо Кимчи, содержащее в больших количествах соль и нитраты, было признано одной из причин развития рака желудка в Корее.

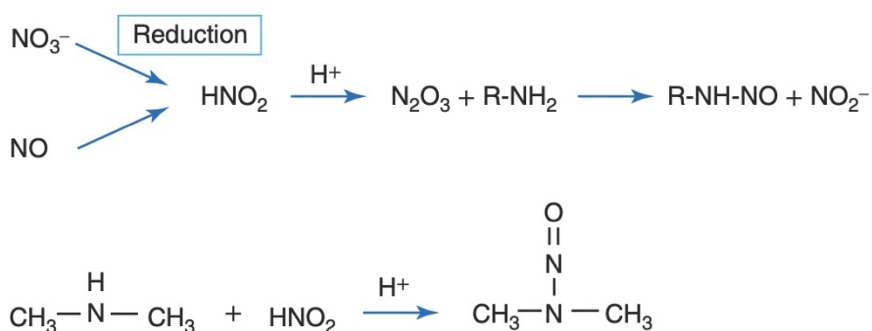
В Европе богатый мясом рацион также рассматривается как фактор риска. Крупномасштабное европейское исследование выявило значительную корреляцию между потреблением мяса и раком дистального отдела желудка, причем эта связь была сильнее у людей, инфицированных *H.pylori* [156].

При преобладании в рационе животных жиров риск заболеть раком желудка выше по сравнению с употреблением жиров растительного происхождения. Повышенное потребление фаст/стрит-фуда, переедание, гипо- и адинамия наряду с избыточной массой тела или ожирением также повышают относительный риск развития рака желудка.

Нитраты и нитриты, при продолжительном воздействии, обладают канцерогенным эффектом. Основным источником их поступления в организм человека являются овощи в зависимости от способа выращивания, вида удобрений, воды для полива. Они также содержатся в копченых, вяленых и консервированных продуктах, специях, злаках, корнеплодах, безалкогольных напитках, добавляются как консерванты в сыры, мясо и рыбу. Употребление 30 г. консервированного мяса в день, повышает риск рака желудка на 15%. В последние годы содержание их резко (в 5–10 раз) повысилось в картофеле.

Впоследствии из нитратов и нитритов в желудке, кишечнике и мочевом пузыре синтезируется нитрозамины, которые обладают мутагенным, тератогенным и канцерогенным эффектами. Кроме того, они могут образовываться в результате реакции азотной кислоты с аминами из пищи в кислой среде желудка (**рис. 16**). Азотная кислота образуется в результате восстановления пищевых нитратов в ротовой полости и при прохождении через пищевод. Ее концентрация особенно высока в испорченных соленых, копченых или маринованных продуктах [188].

Рис.16 Нитрозирование аминов в кислой среде. Вверху: общая реакция. Внизу: образование диметилнитрозамина – мощного мутагена и канцерогена.



Нарушение режима питания, плохое состояние зубов, питание всухомятку, переедание, недостаточное потребление свежих овощей, фруктов и мяса также повышает риск развития рака желудка.

Употребление заплесневелого зерна и других продуктов, зараженных микотоксинами (афлатоксин) повышает риск заболеваемости раком желудка на 50%.

Фруктам и овощам часто приписывается защитная роль. В проспективном исследовании, включающим 70 000 человек (139 из которых страдали раком желудка) показало, что ежедневное потребление 2–5 порций фруктов/овощей привело к снижению коэффициента риска по сравнению с теми, кто потреблял менее одной порции в день [157]. При достаточном потреблении овощей и фруктов, особенно зеленых овощей, включая крестоцветные, и морских водорослей риск развития рака желудка снижается на 30% и 40% соответственно. Антиканцерогенный эффект в основном за счет содержания в них ликопина, изофлавонов и катехинов (флаван-3-олов), хлорофилла, индола, изотиоцианатов.

В Европейском проспективном исследовании, направленном на изучение взаимосвязи между заболеваемостью раком и образом жизни, генетическими и экологическими факторами была выявлена обратная связь с потреблением овощей при кишечном типе РЖ, но не при диффузном типе, и отсутствие связи с потреблением фруктов. Исследование выявило обратную связь с физической активностью и развитием рака желудка, особенно некардиальной локализации [190].

Употребление чеснока и лука значительно снижает риск рака желудка. Антиканцерогенный эффект чеснока можно объяснить его бактерицидными свойствами, в частности против *Helicobacter pylori* за счет ди-, аллисульфида, аллицина, аджоена.

Дефицит поступления или нарушение всасываемости микроэлементов (Se, Zn) и витаминов (А, С и Е).

Недостаточное употребление в пищу овощей, богатых β -каротинами и витамином С и В12. Защитный эффект витамина С является более противоречивым, некоторые исследования приписывают добавкам витамина защитную роль, что отрицается другими [100, 158–160].

Несмотря на это витамин С и переносчик метильных групп – фолат, которые присутствуют в свежих фруктах и овощах обладают мощными антиоксидантными свойствами. Эти соединения оказывают свое защитное действие частично через внеклеточные и частично через внутриклеточные механизмы. В желудочном соке витамин С уменьшает и инактивирует нитрозамины. В воспаленном эпителии желудка антиоксиданты уменьшают действие реактивных форм кислорода. Поэтому они могут защищать клетки от повреждения и снижать скорость мутаций. Достаточное поступление фолата гарантирует, что тимидиновые пулы достаточно велики для предотвращения неправильного встраивания уридина и разрывов нитей ДНК, а поступление S-аденозилметионина достаточно для поддержания правильного метилирования ДНК и модификации гистонов [188].

Установлена прямая корреляционная связь частоты развития рака желудка с содержанием в почве Cu, Mo, Co и обратная – Zn и Mn.

Имеющиеся сведения об этиологической роли потребления алкоголя противоречивы. Считается, что потребление алкоголя приводит и к увеличению риска рака желудка. Влияние алкоголя на процесс канцерогенеза в желудке ограничивается скорее всего кардиальным отделом, хотя в исследовании методом «случай-контроль», проведенным в Польше, относительный риск рака некардиального отдела желудка был значительно повышен у мужчин, которые пили водку натошак [100].

В исследовании методом «случай-контроль», проведенном в Москве, было выявлено статистически достоверное повышение относительного риска рака желудка среди мужчин и женщин, потребляющих чрезмерное количество алкогольных напитков и особенно водки. Канцерогенный эффект потребления крепких алкогольных напитков наиболее выражен для кардии. Курение

усиливает канцерогенное влияние потребления алкоголя. Результат взаимодействия этих двух факторов на риск рака желудка аддитивный [100, 161].

С другой стороны, недавний мета-анализ 44 контрольных и 15 когортных исследований (охвативших 34500 случаев рака желудка) показал, что легкое/умеренное потребление алкоголя совпадает с незначительным увеличением этого риска [162].

Как таковой этанол не канцерогенен. Однако он играет роль промотора канцерогенеза. Скорее всего, подобный эффект спирта можно объяснить его способностью повышать проницаемость мембран клеток. Подобное канцерогенное действия алкоголя можно объяснить повышение риска рака полости рта, глотки, пищевода, желудка, т.е. тех органов, с которыми алкоголь непосредственно соприкасается. Однако этанол, видимо, воздействует и на метаболизм ксенобиотиков и усиливает их повреждающее действие на ДНК.

Вредные привычки

Табакокурение является фактором риска возникновения гастрита, язвы, а также рака как проксимального, так и дистального отделов желудка. Вследствие курения происходит усиленное слюноотделение. Излишняя слюна не только сплевывается, но и проглатывается, усугубляя вредное действие табачного дыма на пищеварительный аппарат. Утверждается, что табак играет этиологическую роль в 18% случаев рака желудка и риск возникновения РЖ составляет 1,3–1,5, и есть данные, подтверждающие взаимосвязь между табакокурением и инфекцией *H. pylori* [163]. У европейских мужчин и женщин интенсивность и продолжительность курения были связаны с риском развития рака желудка, в частности проксимального рака [163].

Наследственность

Риск развития рака желудка связан с многочисленными генетическими полиморфизмами, в основном с генами, связанными с воспалением (например, IL1B, IL1RN, IL10 и TNF) [124]. Оба гена, интерлейкин (IL)-1 β и фактор некроза опухоли (TNF)- α , являются мощными провоспалительными цитокинами,

которые также подавляют выработку соляной кислоты желудочного сока. IL-10 — это противовоспалительный цитокин, который противодействует эффектам провоспалительных цитокинов. В целом, более вирулентные штаммы *H.pylori* и полиморфизмы генов, связанные с усилением воспалительной реакции, несут больший риск.

Риск развития рака желудка в 2–10 раз выше у людей с семейным анамнезом рака желудка [162]. Однако большинство семейных случаев считаются спорадическими и, по-видимому, зависят от общих факторов окружающей среды, таких как инфекция *H.pylori*, диета и социально-экономический статус. Тем не менее, рак желудка может развиваться как часть семейного онкологического синдрома, такого как синдром наследственного диффузного рака желудка, синдром Линча, синдром ювенильного полипоза, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца-Еггерса и синдром Ли-Фраумени [165].

Мутация гена CDH-1

Мутация гена CDH-1, приводящая к инактивации E-кадгерина — одной из наиболее значимых молекул клеточной адгезии в эпителиальных тканях, которая способствует образованию межклеточного контакта в области взаимодействия двух клеток. Сниженная экспрессия E-кадгерина при развитии опухоли запускает каскад сигнальных механизмов, обеспечивая опухолевым клеткам более инвазивный фенотип, увеличивая их способность к миграции, выживаемости и способствуя развитию отдаленных метастазов.

Наследственный диффузный рак желудка

Наследственный диффузный рак желудка (**Рис.17**) — редкий аутосомно-доминантный синдром. Составляет 1–3% наследственных заболеваний. Возникает в результате различных мутаций гена, кодирующего E-кадгерин (CDH1) [166]. Эти мутации приводят к тому, что риск возникновения рака желудка в течение жизни составляет 70–80%, а развитие перстневидно-

клеточного рака – в 30–50% случаев. В связи с чем пациентам предлагается выполнение профилактической гастрэктомии [142].

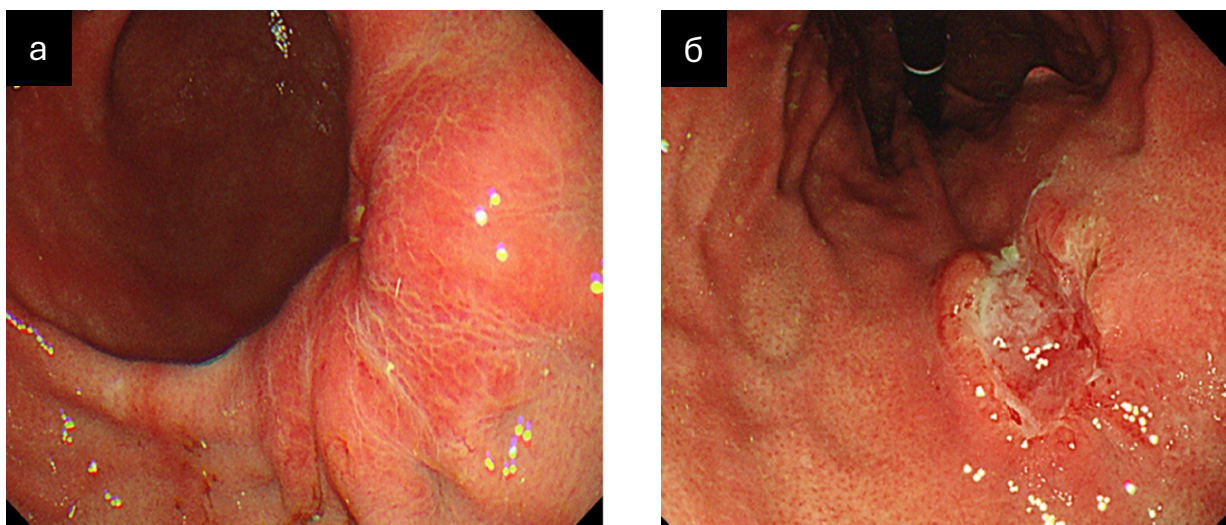


Рис.17 Распространенный рак желудка:
(а) на задней стенке нижнего отдела тела, (б) на малой кривизне среднего трети тела
Hirakawa M, 2020 [102]

Синдром Линча

Синдром Линча, ранее известный как наследственный неполипозный колоректальный рак, является аутосомно-доминантным наследственным синдромом со средней или высокой пенетрантностью. Этот наследственный синдром, вызванный герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК, обуславливающий высокий риск развития рака толстой кишки, матки, желудка и тонкой кишки. В сравнении со спорадическим раком толстой кишки, опухоли при синдроме Линча развиваются в более молодом возрасте (в середине пятого десятилетия жизни) и чаще локализуются проксимальнее селезеночного изгиба. Предраковые изменения представлены единичными аденомами толстой кишки, в отличие от множественных аденом при семейном аденоматозном полипозе, другой форме наследственного КРР. Синдром Линча вызывается зародышевым патогенным вариантом (мутацией) в одном из этих генов: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 или EPCAM. Эти гены в совокупности называются генами «восстановления несоответствия», или «генами репарации ошибочно спаренных нуклеотидов»

(mismatch repair – MMR). Когда ДНК мутирует, в ней накапливаются мутации, которые приводят к раку. Риск варьирует в зависимости от гена, возраста и органа. Например, для MLH1 риск развития рака желудка составляет 10–20%. Относительный риск развития рака желудка у пациентов с синдромом Линча увеличивается в четыре раза, причем преимущественно у молодых пациентов (в 11,3 раза в возрасте 30 лет и в 5,5 раза в возрасте 40 лет). Кроме того, относительный риск выше в семьях носителей мутации, чем в семьях не носителей (3,2 раза против 1,6 раза). Пожизненный риск развития рака желудка в течение всей жизни составляет 10% для пациентов западного происхождения и 30% для пациентов азиатского происхождения [172-175], а фенотип микросателлитной нестабильности отмечается в 65% этих случаев.

Генетическое тестирование проводится при подозрении на синдром Линча (мутации в генах MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), на семейный аденоматоз (мутация гена APC), на аттенуированную форму семейного аденоматоза и МАП (мутации генов APC и MYH). При ярком семейном анамнезе злокачественных новообразований рекомендуется консультация генетика для исключения более редких наследственных синдромов – Блума, Ли–Фраумени, Коудена, Пейтца–Егерса, ювенильного полипоза, олигодонтии и др.

Синдром ювенильного полипоза

Аутосомно-доминантное состояние, при котором возникают характерные множественные гамартоматозные ювенильные полипы, главным образом в толстой кишке, но также и в верхних отделах ЖКТ и тонкой кишке (**Рис.18**).

Заболеваемость ювенильным полипозом составляет примерно 1:100000, и, хотя у многих пациентов ювенильный полипоз диагностируется в детстве, термин «ювенильный» в названии синдрома относится не к возрасту пациента, а к гистологической классификации полипа (в отличие, например, от аденоматозного полипа). Ювенильный полипоз чаще встречается у пациентов с североευропейскими корнями, однако этот синдром встречается у пациентов разных национальностей по всему миру. Ведущим симптомом ювенильного полипоза чаще всего является выделение крови из прямой кишки, а при

последующим эндоскопическом обследовании выявляют наличие множественных полипов. Единичные ювенильные полипы могут быть обычной находкой при колоноскопии у молодого пациента, однако множественные часто указывают на синдром ювенильного полипоза. Современные диагностические критерии включают наличие пяти или более ювенильных полипов в толстой кишке, или хотя бы одного ювенильного полипа в верхних отделах и одного ювенильного полипа в нижних отделах ЖКТ, или любое количество ювенильных полипов у пациента с семейным анамнезом ювенильного полипоза.



Рис.18 Диффузный полипоз в макропрепарате после колэктомии у пациента с синдромом ювенильного полипоза.
Scott K Sherman, 2013 [104]

Ювенильный полипоз имеет переменную экспрессивность. Даже в одной семье, несущей определенную предрасположенность к мутации, у одних пациентов полипы могут развиваться в молодом возрасте, в то время как у других – эндоскопический скрининг может быть отрицательным в течение многих лет, прежде чем проявятся первые симптомы заболевания. Количество возникающих

полипов также сильно варьирует и составляет от нескольких до сотен. Помимо полипов, примерно у 15 % пациентов могут быть врожденные аномалии, особенно сердца или аорты. Риск развития рака желудка достигает 21% среди лиц с полипами в желудке [103].

Семейный аденоматозный полипоз

Аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся развитием большого числа полипов, от 100 до нескольких тысяч (**рис. 19**), на слизистой толстой кишки с прогрессивным ростом и обязательной малигнизацией к 40 годам при отсутствии своевременного лечения. Заболеваемость составляет 1 на 8 000–14 000 человек.

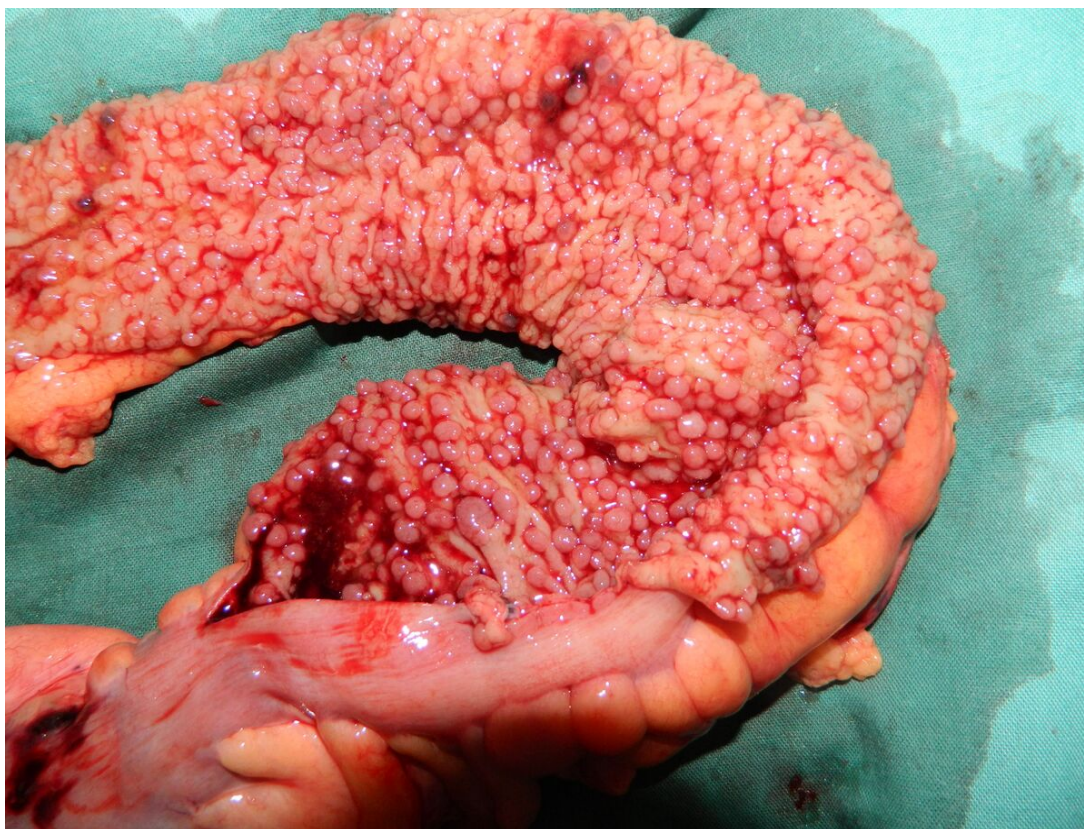


Рис.19 Семейный аденоматозный полипоз
WikiSkripta [105]

Полипы выявляются к 15-летнему возрасту у 50% пациентов, а к 35-летнему возрасту – у 95%. В основе этого редкого генетического заболевания лежат хромосомные перестройки в длинном плече 5-й хромосомы,

затрагивающие ген APC (ген аденоматозного полипоза толстой кишки), как в опухолевых (ненаследуемая мутация), так и в нормальных клетках (наследственная мутация), которая приводит к потере генов-супрессоров, которые обеспечивают профилактику опухолевой трансформации клеток.

У пациентов с семейным аденоматозным полипозом также развиваются множественные полипы фундальных желез желудка, которые могут подвергаться малигнизации в результате соматических мутаций гена APC [176]. Однако в отличие от развития рака толстой кишки из аденоматозных полипов у пациентов с семейным аденоматозным полипозом, развитие рака желудка из полипов фундальных желез встречается редко [177-181].

Семейный аденоматозный полипоз имеет различные фенотипические проявления, включая синдромы Гарднера и Туркота. Риск развития рака желудка составляет 1–2%. Примечательно, что риск неопластической трансформации в желудке у пациентов азиатской расы с семейным полипозом выше, чем у европейцев [182, 183].

Синдром Пейтца–Егерса

Синдром Пейтца–Егерса и МАП – заболевание, вызванное герминативными мутациями в гене MutYH, гене эксцизионной репарации оснований ДНК. Наиболее распространенными вариантами являются Y179C и G396D. Пациенты являются гомозиготами или составными гетерозиготами. Около 1% населения имеет одну из мутаций. Пациенты с биаллельной потерей MutYH имеют 50–кратный риск развития КРР по сравнению с общей популяцией, прогрессируя до 80% заболеваемости к 70 годам жизни. И наоборот, моноаллельная мутация увеличивает риск развития КРР в три раза. Пациентам с биаллельными неактивирующими мутациями рекомендуется проводить колоноскопию каждые 1–2 года, а также регулярную ЭГДС для выявления аденом двенадцатиперстной кишки. У пациентов с МАП аденомы двенадцатиперстной кишки развиваются в более позднем возрасте и реже, чем при семейном полипозе, хотя неоплазия двенадцатиперстной кишки встречается примерно у трети пациентов с МАП.

При синдроме Пейтца–Егерса средний возраст проявления заболевания составляет 10–11 лет. У пациентов определяется, локализуемая на коже лица слизисто-кожная пигментация (лентигиноз): периоральной области, на красной кайме губ, а также на слизистой оболочке губ, внутренней поверхности щек и твердого неба. Высыпания представляют собой темно–синие, зелено–голубые или коричневые пятна размером до 5 мм. Эта пигментация представляет собой отложение меланина вокруг губ, носа, рта, кистей и стоп, гениталий, перианальной области и слизистой оболочке полости рта (**рис.20**). Наличие гиперпигментации на слизистой оболочке полости рта позволяет дифференцировать синдром Пейтца–Егерса от лентиго (веснушек). К периоду полового созревания пятна постепенно исчезают, за исключением пятен на слизистой оболочке полости рта [106-108].



Рис.20 Гиперпигментация при синдроме Пейтца–Егерса
Higham, P., 2010 [107]

Кишечные полипы при этом синдроме чаще большие, на ножке, имеют дольчатую структуру, их поверхность гиперемирована и эрозирована. Чаще всего они встречаются в тонком кишечнике, реже – в толстой кишке и желудке. Реже всего – в легких и мочевом пузыре. Полипы постепенно увеличиваются в размерах и способны вызвать кишечную непроходимость или инвагинацию, а также кровотечение [106-108].

Группа крови А(II)

Маркером высокого риска развития рака желудка является группа крови, т.к. отмечается 15–20% увеличение его частоты у людей с А(II) группой крови, что может быть обусловлено сцепленными с ней генетическими факторами [100].

Фоновые заболевания

Хронический атрофический гастрит

Атрофический гастрит – поражение желудка, возникающее вследствие инфекции *H.pylori* или на фоне аутоиммунного процесса в желудке (**рис.21**). Достаточно часто это заболевание имеет доброкачественное течение, но может привести и к потенциально опасным для жизни осложнениям: раку и анемии. Популярный каскад Корреа предполагает линейное прогрессирование от хронического атрофического гастрита с метапластическим эпителием кишечника к дисплазии низкой степени, дисплазии высокой степени и, в

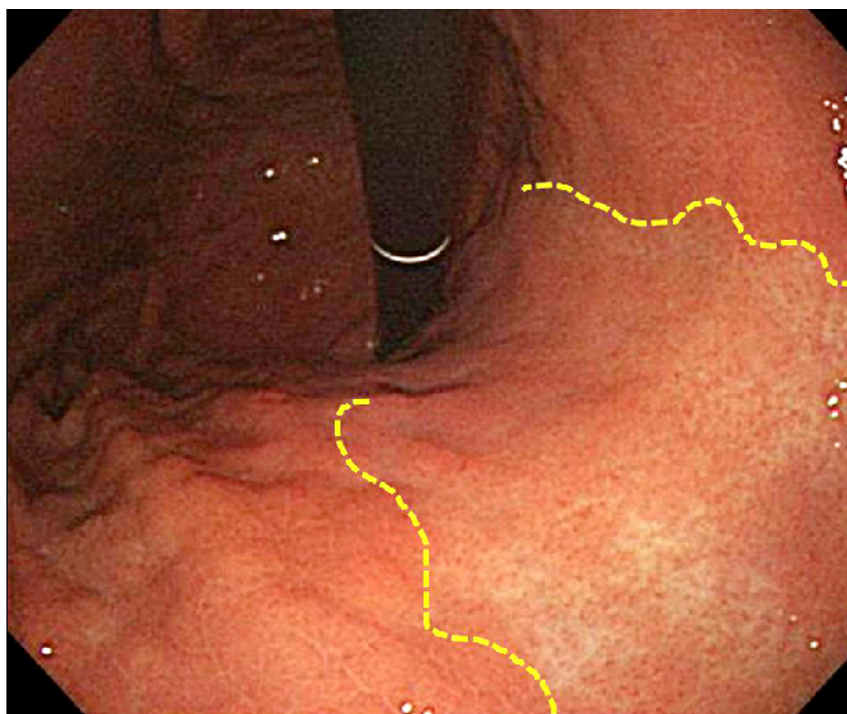


Рис.21 Эндоскопическая картина атрофического гастрита (желтая линия – граница атрофии). В области границы со стороны малой кривизны наблюдается изменение цвета слизистой от беловатого до бледно-желтого по сравнению с передней и задней стенками границы

Kim H.H., 2013 [111]

конечном итоге, аденокарциноме желудка. Таким образом, хронический атрофический гастрит считается предшественником рака желудка. В большинстве стран, где нет программы скрининга, этот агрессивный рак проявляется поздно и приводит к многочисленным смертям из-за поздней диагностики [109].

Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией составляют группу высокого риска по развитию аденокарциномы желудка. А пациенты с атрофическим гастритом и/или кишечной метаплазией с их локализацией одновременно в антральном отделе и в теле желудка имеют наиболее высокий риск развития аденокарциномы желудка. Кишечная метаплазия, подтвержденная гистологически, является наиболее достоверным маркером атрофии слизистой оболочки желудка. Дисплазия высокой степени и инвазивный рак желудка являются исходами, развитие которых возможно и необходимо предотвратить при ведении пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией [110].

Аденоматозные полипы

Аденоматозные полипы (рис.22) представляют собой образования, состоящие из папиллярных и тубулярных структур, выстланных диспластическим эпителием. Опухоль возникает, как правило, не в самом полипе, а в окружающей слизистой, где может быть дисплазия метаплазированного эпителия. Макроскопически аденоматозные полипы характеризуются как единичные (примерно в 80% случаев) образования на ножке или широком основании с бархатистой дольчатой поверхностью. Их размер обычно составляет менее 2 см. Однако встречаются и значительно более крупные аденомы. Поверхность полипов может быть изъязвлена. Аденомы наиболее часто локализуются в антральном отделе. В большинстве случаев данный тип полипов развивается на фоне атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H.pylori*.

Единичные полипы размером до 1 см подвергаются злокачественной трансформации в 5% случаев, при размерах полипа более 2 см – в 40%, а при диаметре 3 см и более – почти в 50%.

Гиперпластические полипы

Гистологически гиперпластические полипы характеризуются значительным удлинением и ветвлением выстланных фовеолярным эпителием желудочных ямок, которые в последующем формируют кисты или штопороподобные структуры. Другим характерным признаком служит инфильтрация собственной пластинки слизистой плазматическими клетками, лимфоцитами, эозинофилами, мастоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Между ямками могут располагаться пучки гладкомышечных волокон.

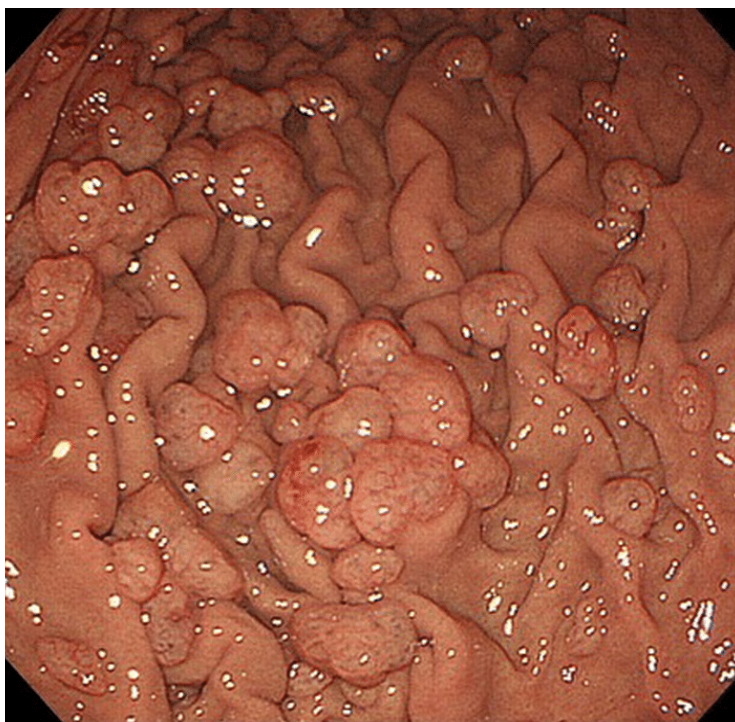


Рис.22 Эндоскопическая картина полипоза желудка (аденоматозные полипы до 10 мм)
Kim H.H., 2013 [112]

Причины развития гиперпластических полипов на сегодняшний день не ясны. Как правило, они формируются при избыточной регенерации в ответ на повреждение слизистой оболочки и часто ассоциированы с хроническим хеликобактерным гастритом и пернициозной анемией [113].

Гиперпластические полипы могут как увеличиваться в размерах и числе, так и регрессировать, спонтанно или после проведения эрадикации *H.pylori*.

Несмотря на то, что *H. pylori* иногда выявляется в гиперпластическом полипе, бактерии не индуцируют напрямую их рост или злокачественную трансформацию. Сообщается, что большинство гиперпластических полипов остаются стабильными с течением времени и только 27% могут увеличиваться в размере.

Гиперпластические полипы желудка традиционно рассматриваются как доброкачественные поражения, не имеющие злокачественного потенциала. Однако отдельными авторами показана возможность злокачественной трансформации гиперпластических полипов желудка, особенно тех, чей размер превышает 1 см. Злокачественная трансформация гиперпластических полипов редка (0,6–2,1%) и чаще наблюдается при размерах полипов более 2 см. Описаны случаи обнаружения фокусов карциномы. Неопластические изменения трудно дифференцировать с регенеративной атипией эпителия и стромы. В то же время этот тип полипов ассоциирован с высоким риском развития неоплазии в окружающей слизистой оболочке [113, 114].

Предполагается, что признаками высокого риска злокачественной трансформации этих полипов, помимо возраста, могут служить следующие клинические факторы: размер полипа более 1 см, наличие у него ножки, состояние после гастрэктомии и наличие синхронной злокачественной опухоли в желудке. Частота встречаемости рака в гиперпластическом полипе напрямую зависит от его размера. Описан также случай метастаза рака другой локализации в гиперпластический полип желудка [113].

Таким образом, с точки зрения лечебной тактики необходимы полное удаление всех крупных полиповидных образований желудка и тщательная морфологическая оценка полученного материала.

Пернициозная анемия

Пернициозная анемия (В12-дефицитная, или мегалобластная анемия), заболевание, обусловленное нарушением кроветворения, причиной которого

может быть несколько факторов, основным из которых является недостаток в организме витамина В12. В результате чего нарушается синтез гастромукопротеина (внутреннего фактора Касла) в париетальных клетках желудка вследствие атрофии железистого эпителия желудка, а также патологическими процессами в подвздошной кишке с нарушением всасывания или конкуренцией за витамин В12 со стороны ленточных червей или бактерий. Это синдром, возникающий при дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты характеризуется нарушением синтеза эритроцитов, в результате чего в костном мозге накапливаются крупные, незрелые клетки-предшественники эритроцитов – мегалобласты.

При пернициозной анемии, как и при хроническом атрофическом гастрите, возникновению рака желудка способствует усиленное образование в желудке нитроаминов в результате повышенной бактериальной нитроредуктазной активности. Т.е. синтезируются антитела против клеток протонной помпы, клеток продуцирующих пепсиноген и внутренний фактор Касла.

Ряд исследований показал, что у 1–10% пациентов с пернициозной анемией развивается рак желудка.

Состояния после резекции желудка

Рак культи желудка — это злокачественное новообразование, которое развивается в остаточной части желудка после проведенной ранее резекции желудка. Это состояние встречается относительно редко, примерно в 5% случаев среди всех пациентов, перенесших резекцию желудка. Следует различать рецидив опухоли культи желудка после предшествующей операции по поводу рака, и возникновение опухоли, после ранее выполненной резекции по поводу доброкачественного заболевания.

После резекции желудка (возникают условия, при которых в культю желудка происходит заброс дуоденального содержимого. В результате длительного его воздействия на слизистую культи желудка, в последней развиваются явления хронического атрофического гастрита с метаплазией и дисплазией эпителия желудка.

Болезнь Менетрие

Болезнь Менетрие (**рис. 23**), или гипертрофическая гастропатия, или гиперпластический гигантскладочный гастрит – редкое идиопатическое заболевание, характеризующееся гипертрофией слизистой оболочки желудка с образованием дополнительных, крупных складок, напоминающие извилины головного мозга. Ширина и высота последних колеблются от 0,5 до 3,5 см, возможны полиповидные разрастания. Данная форма воспаления желудка выделена в самостоятельное заболевание.

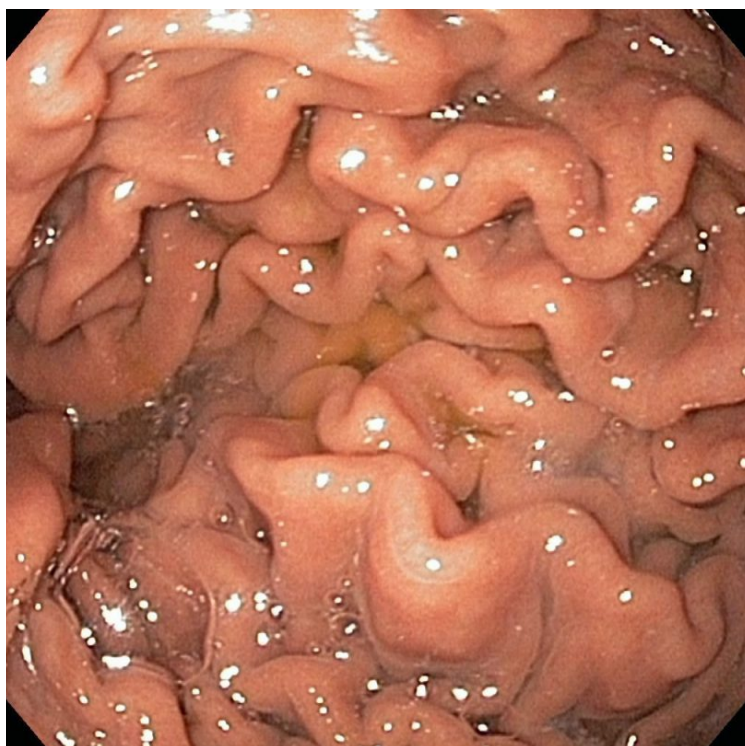


Рис.23 Болезнь Менетрие
Kim H.H., 2016 [197]

Заболевание проявляется выраженной гипертрофией (увеличение объема и массы органа, клеток под влиянием различных факторов) слизистой оболочки желудка в виде гигантских складок, которые покрыты большим количеством вязкой слизи. Помимо этого, заболевание характеризуется снижением кислотопродуцирующей функции, повышенной продукцией слизи и экссудацией белка, в связи с чем, развивается гипопротеинемия.

Болезнь Менетрие чаще всего регистрируется в возрасте 30–50 лет, мужчины подвержены заболеванию в 3 раза чаще, чем женщины. Заболевание в большинстве случаев развивается постепенно. Течение болезни, как правило,

длительное с периодами продолжительной ремиссии. У некоторых пациентов наблюдается постепенное (в течение многих лет) затихание клинических проявлений с последующим переходом заболевания в хронический атрофический гастрит. Также возможно и самопроизвольное излечение.

Железы желудка увеличиваются в размерах, и могут прорастать в глубьлежащие слои желудочной стенки – в мышечный и подслизистый. Со временем на месте гипертрофированных желез формируются множественные кисты, развивается полиаденоматоз. В самих гипертрофированных складках идет очаговый воспалительный процесс. При этом повышается проницаемость слизистой оболочки для белка и для желудочного сока. В ряде случаев в воспалительно-дегенеративный процесс вовлекаются кровеносные сосуды слизистой оболочки, что может служить причиной кровотечений. Иногда возникает массивное кровотечение. Пернициозная анемия характеризуется атрофией эпителия, что приводит к нарушению синтеза фактора Касла, вследствие чего развивается В12-дефицитная анемия. Рентгенологически болезнь Менетрие трудно отличить от злокачественной лимфомы.

У 10–15% пациентов заболевание может трансформироваться в рак желудка.

При болезни Менетрие применяют консервативные и оперативные методы лечения. При отсутствии эффекта от консервативного лечения, наличии осложнений (стойкий болевой синдром, периферические отеки, рецидивирующие желудочные кровотечения) выполняют резекцию желудка или гастрэктомию [115,116].

Синдром Ли-Фраумени

Синдром Ли-Фраумени представляет собой клинически и генетически гетерогенный наследственный синдром с преимущественно онкологическими проявлениями, вызванный мутациями в генах TP53, MDM2 и CHEK2. Самым частым вариантом является мутация в гене TP53. Данный ген имеет важнейшее протективное значение — через регуляцию ряда клеточных процессов он реализует свою антионкогенную роль. Причем, не имея тканевой

специфичности, он является ключевым регулятором клеточного цикла в большинстве тканей. Именно этим объясняется широкий спектр возникающих при СЛФ злокачественных новообразований, наиболее частыми из которых являются саркома мягких тканей, лейкозы, рак молочной железы и опухоли головного мозга [184].

Новообразования головного мозга встречаются у пациентов с синдромом Ли-Фраумени в 11% наблюдений, при этом у женщин они выявляются лишь в 6% случаев, в то время как у мужчин в 19%. У 49% пациентов с одной опухолевой патологией в течение 10 лет развивается по крайней мере еще одно онкологическое заболевание. Среди вторичных опухолевых процессов новообразования головного мозга составляют 8%. Наиболее высокий риск их возникновения при синдроме Ли-Фраумени наблюдается у мужчин старше 45 лет [184].

Наиболее распространенными опухолями у пациентов с синдромом Ли-Фраумени являются саркомы мягких тканей, рак молочной железы и опухоли головного мозга. Хотя новообразования желудочно-кишечного тракта составляют менее 10% всех опухолей, ассоциированных с этим синдромом, более 50% этих опухолей представляют собой рак желудка, который может быть множественным.

Хроническая язва желудка

Ранее в учебной литературе часто указывалось, что длительно текущие хронические язвы желудка являются предраковыми заболеваниями. В настоящее время большинством исследователей признается, что «малигнизированная язва» – это первичный, своевременно не установленный рак. ВОЗ исключила язвенную болезнь желудка из списка фоновых предраковых заболеваний желудка [117].

Тщательные ретроспективные исследования показали, что рак развивается вблизи от язвы желудка на фоне развившейся тяжелой дисплазии и метаплазии эпителия слизистой оболочки. Многочисленные факторы, изложенные выше, играют значительно большую роль в этиологии и патогенезе рака желудка, нежели наличие лишь язвы желудка [217].

Данный факт совсем не означает, что пациенты с язвой желудка не должны быть под пристальным вниманием терапевтов. Поверхностные формы рака часто можно спутать с язвенным дефектом в силу их морфологического сходства.

Предраковые изменения

Четко определенная последовательность хроническое воспаление → атрофия → кишечная метаплазия → железистая дисплазия → рак обычно предшествует развитию большинства аденокарцином желудка кишечного типа [65].

Метаплазия

Это стойкое замещение дифференцированных клеток одного типа дифференцированными клетками другого типа (нетипичных для данной локализации) при сохранении основной видовой принадлежности ткани; дисрегенераторный ответ на длительные повреждения.

Метаплазия бывает двух типов:

Полная (I тип) – кишечная метаплазия определяется слизистой оболочкой тонкой кишки со зрелыми абсорбирующими клетками, бокаловидными клетками (Гоблета) и щеточной каймой.

Неполная (II тип) кишечная метаплазия секретирует сиаломуцины и сходна с толстокишечным эпителием с цилиндрическими «промежуточными» клетками на различных стадиях дифференцировки, неравномерными каплями муцина и отсутствием щеточной каймы.

Кишечная метаплазия желудка определяется как замена поверхностного, фовеолярного, и/или железистого эпителия кислотопродуцирующей или антральной слизистой желудка кишечным эпителием.

Дисплазия

Для обозначения предраковой эпителиальной пролиферации слизистой оболочки желудка, предраковых поражений, промежуточных между гиперплазией и раком, было предложено использовать термин «дисплазия».

Дисплазия – замещение части эпителия пролиферирующими клетками с различной степенью атипии, утрата слоистости эпителия.

Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка характеризуется 3 основными признаками:

- клеточной атипией,
- нарушением дифференцировки клеток,
- дезорганизацией структуры слизистой оболочки.

Хотя кишечная метаплазия, сопровождающаяся эпителиальной дисплазией (кишечный тип), может проявляться в виде полипоидного образования и напоминать аденому толстой кишки, она генетически отличается от типичной тубулярной аденомы толстой кишки в случае колоректальной аденокарциномы (которая обычно ассоциирована с врожденными генетическими нарушениями в молекулярном пути APC), прогрессирование кишечной дисплазии до аденокарциномы желудка происходит через постепенное накопление множества генетических аномалий. Истинные *de novo* аденомы желудка встречаются редко, за исключением случаев семейного аденоматозного полипоза, при котором фундальные полипы прогрессируют до эпителиальной дисплазии из-за врожденного нарушения гена APC. Менее распространенным гистологическим вариантом дисплазии является фовеолярная (ямочная) дисплазия желудка (желудочный тип) с фенотипом желудочного муцина [187]. Значимость этих подтипов остается спорной, и на данный момент фенотипирование дисплазии желудка не рекомендуется. Также существует дисплазия желудочных крипт.

Характер дисплазии желудка зависит от ее степени, объема и внешнего вида поверхности (полиповидная или плоская или вдавленная).

Градация дисплазии желудка предусматривает выделение дисплазии низкой степени (low grade) и дисплазии высокой степени (high grade) [6, 7].

Дисплазия кишечного типа характеризуется наличием очагов, состоящих из тубулярных, тубулярно-ворсинчатых или ворсинчатых структур, выстланных высоким цилиндрическим эпителием. Клетки этого эпителия имеют

увеличенные, удлинённые, гиперхромные ядра, которые располагаются в несколько рядов, создавая многослойный пласт. Часто встречается терминальная дифференцировка в виде наличия бокаловидных или нейроэндокринных клеток, иногда клеток Панета. Выявляется экспрессия MUC2, CD10, CDX2 [189].

Дисплазия фовеолярного (ямочного) типа описывается как участок, состоящий из тубулярно-ворсинчатых и/или зубчатых железистых структур, выстланных кубическим или низким цилиндрическим эпителием, напоминающим фовеолярный эпителий. Ядра круглые или овальные, с четко различимыми ядрышками. Ядра клеток округлые или овальные, с четко различимыми ядрышками, а цитоплазма бледно-эозинофильная. Иммуногистохимическое исследование показывает положительное окрашивание с маркерами MUC5AC и MUC6.

Дисплазия желудочных ямок/крипт. В оригинальном тексте классификации употреблен термин «ямки/крипты», в связи с чем обращаем внимание, что использование термина «крипты» для слизистой оболочки желудка не соответствует международной гистологической номенклатуре. Этот тип дисплазии наблюдается в базальных отделах желудочных ямок, где железистые структуры демонстрируют созревание до поверхностных эпителиальных клеток. В 49–72% случаев она встречается по периферии опухоли и считается независимым предиктором прогрессирования в инвазивный рак. Однако в тексте классификации не указано, чем она отличается от дисплазии фовеолярного типа.

Зубчатая дисплазия локализуется только в желудочных ямках, характеризуется наличием микропапиллярных структур, экспрессирующих MUC5AC. Подобные гистологические изменения в литературе иногда называют зубчатой аденомой желудка [189].

Установлено, что low grade дисплазия, диагностированная при эндоскопической биопсии, регрессирует в 38–75% случаев, сохраняется в 19–50%, а прогрессирует до high grade в 0–9% случаев [188]. Предикторами прогрессирования до аденокарциномы являются поражения более 2 см и

макроскопически углубленный тип образования при эндоскопическом исследовании [189].

Дисплазия high grade регрессирует только в 0–16% случаев, сохраняется в 14–58% и прогрессирует в 10–100% до аденокарциномы [188]. Учитывая высокий риск прогрессирования до аденокарциномы, образование, установленное как high grade дисплазия при эндоскопической биопсии, должно быть рассмотрено для проведения эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR). Если тяжелая дисплазия определяется в виде мультифокальных очагов или при невозможности технического выполнения EMR, показано проведение резекции желудка.

Считается, что предшественником диффузного рака желудка является дисплазия шейки канальцев (или глобоидная дисплазия) кислотопродуцирующих желез [190].

Тяжелую дисплазию (high grade) следует рассматривать как рак 0 стадии, или tumor in situ.

ТЕНДЕНЦИИ К СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Несмотря на некоторые заметные исключения, заболеваемость раком желудка неуклонно снижается во всем индустриально развитом мире [167]. Однако при более пристальном рассмотрении этих тенденций и различий злокачественных опухолей желудка по их локализации наблюдается последовательное «перемещение» рака от дистальной части желудка к проксимальной [168].

В США сообщают о примерно 2,5-кратном увеличении заболеваемости аденокарциномой кардиоэзофагеального перехода в период с 1973 по 1992 год, причем в последние два десятилетия эти показатели стабилизировались. Аналогичные пропорциональные тенденции наблюдаются в подгруппах, стратифицированных по расе и полу, при этом значительно более высокие показатели зафиксированы у белых мужчин [169-171].

Другим недавно выявленным явлением в США является увеличение заболеваемости раком дистального отдела желудка среди взрослых европейцев обоих полов в возрасте от 25 до 39 лет [124]. Эта растущая тенденция сохраняется на протяжении последних трех десятилетий, а ее возникновения пока остаются неизвестными [167].

Увеличение круглогодичной доступности свежих фруктов и овощей в западных промышленно развитых странах, в отличие от употребления маринованных, соленых и сушеных продуктов до появления дешевого международного транспорта и бытовых холодильников, возможно, способствовало снижению заболеваемости раком желудка. Борьба с курением, также возможно, способствует снижению заболеваемости раком желудка. Предположительно курение вносит свой вклад в 10% всех случаев рака желудка во всем мире. Активизация скрининговой деятельности в некоторых странах с высоким уровнем риска. Снижение частоты хронической инфекции *H.pylori* в связи с улучшением мер общественного здравоохранения. Эрадикационная терапия может снизить риск возникновения рака желудка на 35%.

Эпидемиологические данные ясно указывают на то, что рак желудка в значительной степени можно предотвратить. Согласно описанной выше концепции, каждый фактор, участвующий в канцерогенезе желудка, может быть устранен, особенно в тех странах, где до сих пор сохраняется чрезмерно высокий уровень заболеваемости раком желудка [188].

Глава 4. КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Рак желудка гистологически неоднородный, и его классификация обычно основывается на наиболее распространенном гистологическом фенотипе (канальцы, сосочки, слизистые озера, солидные гнезда/островки, недифференцированный эпителий). Было предложено несколько гистологических классификаций в основном с прогностической целью.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА ЖЕЛУДКА ПО ЛАУРЕНУ

Наиболее часто используется международная, предложенная Laurén в 1965 году (см. стр. 26) [1, 98, 136], которая различает два основных морфологических критерия рака желудка – кишечный и диффузный (также рассматривается смешанный и неклассифицируемый тип):

Кишечный тип: аденокарцинома представлена разнокалиберными папиллярными и/или железистыми структурами, а также солидными участками, выраженность слизееобразования значения не имеет (прототип – аденокарцинома кишечного типа). Основным этиологическим агентом является *H.pylori*, а морфогенез рака представляет собой многоступенчатую прогрессию, которая начинается с длительного воспаления, затем происходит атрофия слизистой оболочки с интестинализацией (появление кишечной метаплазии) желудочных желез. Затем метаплазированный эпителий может прогрессировать до интраэпителиальной неоплазии, а в конечном итоге – до внутрислизистой и прогрессирующей инвазивной аденокарциномы.

Диффузный тип: аденокарцинома представлена диффузно растущими клетками с переменным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и неперстневидную морфологию (прототип – перстневидноклеточный рак).

Смешанный тип: аденокарцинома представлена различными сочетаниями участков кишечного и диффузного типов.

Неклассифицируемый тип: к данному типу относятся все виды рака желудка, не имеющие морфологических характеристик ни одного из описанных выше типов [1, 98].

В США анализ исследования, охватывающее период с 1973 по 2000 год, показало, что снижение заболеваемости раком желудка относится именно к кишечному типу, тогда как случаи диффузного типа постепенно увеличивались с 1973 года. В среднем, если для кишечного типа показатели снижались на 2,4% в год, то для диффузного типа они возросли на 3,6% в год [137].

Другие широко используемые классификации включают классификацию Всемирной организации здравоохранения [125] и классификацию, предложенную Японской ассоциацией рака желудка. Применение других морфологических классификационных схем рака желудка (Goseki, Ming и др.) допустимо, однако не является обязательным элементом гистологического заключения [1, 138].

МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

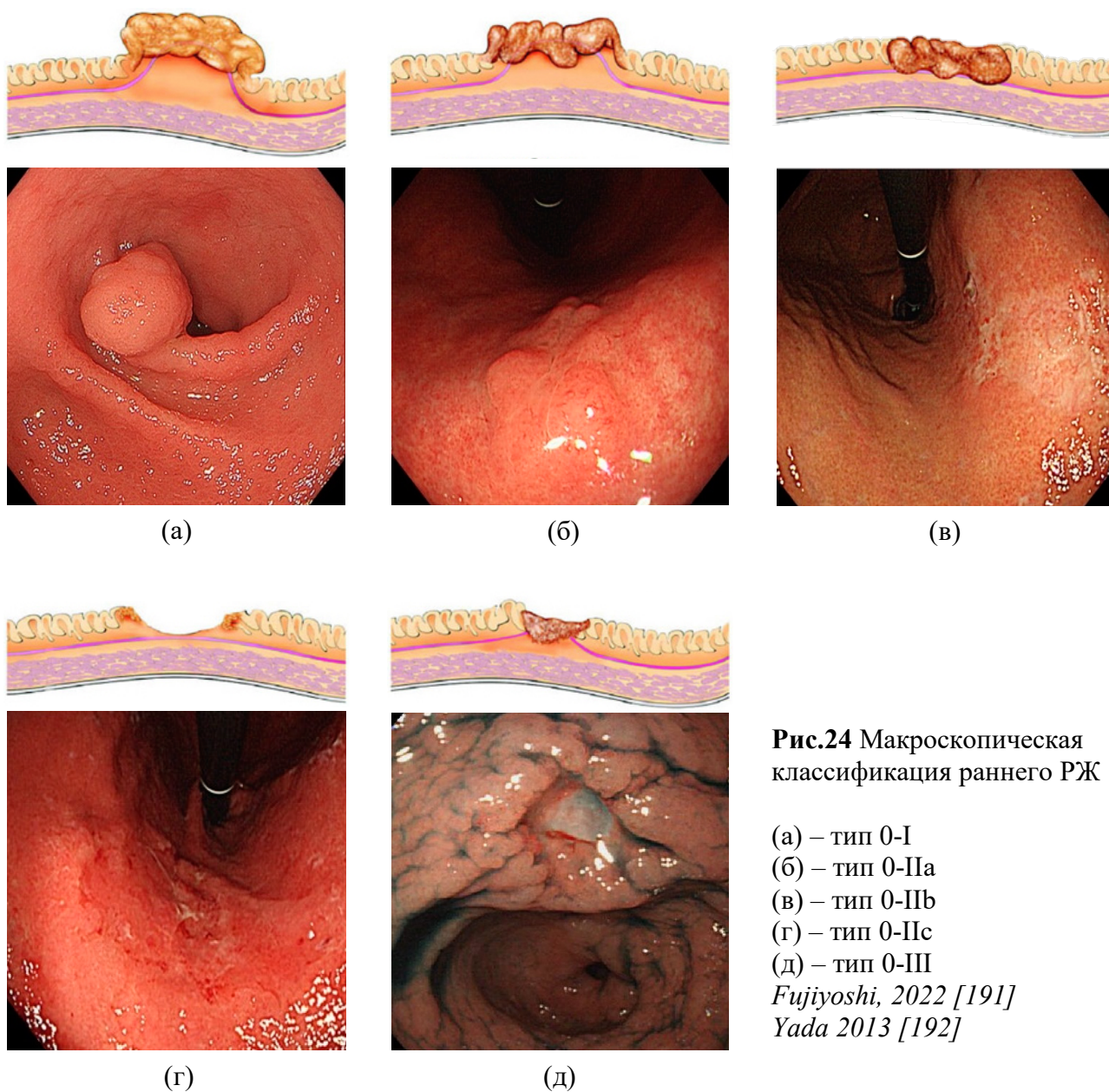
1. «Ранний» РЖ ($T_1N_0-3M_0$): (рис.24)

- Тип 0 – поверхностные плоские опухоли:
 - Тип 0-I – возвышенный (высота опухоли в 2 и более раза превышает толщину слизистой оболочки);
- Тип 0-II – поверхностный:
 - 0-IIa – приподнятый тип;
 - 0-IIb – плоский тип;
 - 0-IIc – углубленный.
- Тип 0-III – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

Ранняя стадия рака желудка, даже при максимальной скорости роста, развивается не менее 5 лет.

Поражение в пределах слизистой оболочки (опухоль размером до 2 мм) реализуется за 2–7 лет.

Время удвоения раннего рака желудка соответствует 2–10 годам.



2. Распространенный рак желудка (Borrmann, 1926): (рис.25)

- Тип I – грибовидный или полиповидный;
- Тип II – язвенный с четко очерченными краями (блюдцеобразный);
- Тип III – язвенно-инфильтративный;
- Тип IV – диффузно-инфильтративный (linitis plastica);
- Тип V – неклассифицируемые опухоли.

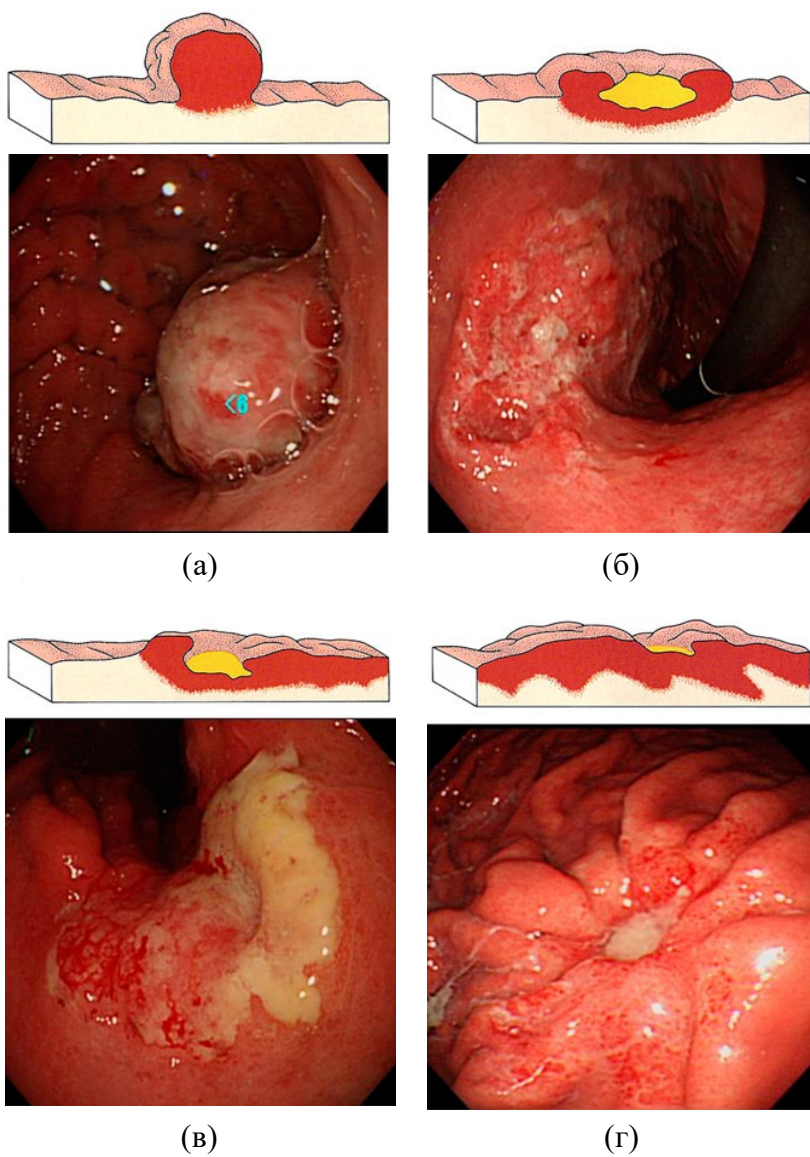


Рис.25 Макроскопическая классификация распространенного РЖ

(а) – Тип I – грибовидный или полиповидный
 (б) – Тип II – язвенный с четко очерченными краями (блюдцеобразный)
 (в) – Тип III – язвенно-инфильтративный
 (г) – Тип IV – диффузно-инфильтративный (linitis plastica)

Fujiyoshi, 2022 [191]

Типы рака желудка по Borrmann:

Экзофитные опухоли – рост опухолевого процесса в полость желудка.

Эндофитные опухоли – инфильтративный характер роста опухоли вглубь стенки желудка.

Смешанная форма – подобный рак желудка сочетает в себе элементы всех форм рака желудка, поэтому в настоящее время принято называть его неклассифицируемым.

Классической локализацией рака желудка является малая кривизна и пилорический отдел, гораздо реже поражаются фундальный и кардиальный отделы.

Понятие раннего и местно-распространенного рака желудка

Ранний рак — это злокачественное новообразование на 0–Ia стадиях опухолевого процесса (T_{cis}–T_{1a}N₀–M₀).

Ранний рак «не»:

- характеризуется длительностью развития опухоли или ее размером;
- обладает регионарным (N₁₋₂) и/или отдаленным (M₁) метастазированием;
- имеет высокого потенциала регионарного или отдаленного метастазирования;
- может иметь инвазию в мышечный слой и глубже (T₂₋₄).

При определении понятия «местно-распространенный рак желудка» могут рассматриваться два варианта. С учетом принятых в англоязычной литературе терминов: «early gastric cancer – ранний рак» и «advanced gastric cancer – распространенный рак». Первый вариант предполагает, что местно-распространенный рак – это опухоль с большей распространенностью, чем ранний рак. При втором варианте – это рак, распространившийся за пределы желудка за счет первичной опухоли или регионарных метастазов.

По системе TNM к первому варианту относятся T₂₋₄N₀–3M₀ стадии, ко второму – T₃₋₄N₀M₀, T₁₋₃N₁₋₃M₀. Поскольку при втором варианте понятие местно-распространенный рак может включать случаи раннего рака с распространенностью T₁N₁₋₂M₀, рекомендовано придерживаться первого варианта, чтобы избежать терминологической путаницы [220].

КЛАССИФИКАЦИЯ АТЛАСА РАКОВОГО ГЕНОМА

Атлас ракового генома (TCGA, или APT) — проект, целью которого является систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению рака. Систематизация проводится с помощью секвенирования и методов биоинформатики. Данный проект — совместная работа Национального Института Рака и Института Исследований Генома Человека.

Для того чтобы полноценно исследовать каждый вариант ракового заболевания, соответствующий образец проходил широкомасштабное исследование с применением методов секвенирования и биоинформатики: количественный анализ экспрессии генов и числа вариаций копий генов, генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов, полногеномный анализ паттернов метилирования ДНК, секвенирование экзонов. Полученные данные находятся в открытом доступе, любой исследователь может с ними ознакомиться и использовать в своих работах.

Проект АРГ показал, что активное и масштабное сотрудничество исследователей из разных институтов может быть плодотворным, а данные, полученные в результате работы, могут использоваться учеными по всему миру.

Получение и обработка тканей

У пациентов с диагностированным раком с их разрешения берут часть раковой и нормальной ткани (как правило, кровь). Ткани и жидкости, используемые для анализа, называются образцом или биоматериалом.

Образцы тканей пациентов, которые будут использоваться для геномных исследований, должны пройти строгий контроль качества, чтобы их генетический материал (ДНК и РНК) мог быть использован в сложном генетическом анализе с применением технологий секвенирования нового поколения. Проверкой, обработкой и подготовкой тканей к дальнейшим анализам, а также непосредственно выделением ДНК и РНК занимаются лаборатории по анализу образцов при АРГ (Biospecimen Core Resources). Вся информация о пациентах является конфиденциальной. К образцам предъявляются строгие критерии качества, например содержание раковых клеток в биоматериале должно быть не менее 60%. Ранее этот критерий был равен 80%, но его удалось понизить с началом использования секвенирования нового поколения.

Исследования и открытия

Для каждого типа рака анализируются опухолевые и нормальные ткани сотен пациентов. Большое количество образцов нужно для статистической значимости определения полного геномного профиля соответствующего заболевания. Составление геномного профиля необходимо для выявления тех изменений, которые приводят к развитию опухоли. Задействуются центры описания геномов, центры высокопроизводительного секвенирования, а также центры по анализу геномных данных. Первые анализируют множество генетических изменений (например, такие, как число вариаций копий генов), которые потенциально вовлечены в развитии опухоли, а также изменения в уровнях экспрессии генов в раковых тканях по сравнению с нормальными клетками организма, которые выступают в качестве контроля. Затем центры высокопроизводительного секвенирования определяют изменения в ДНК, ассоциированные с определенным типом рака. Достигается это с помощью секвенирования экзомов, 10% тканей проходит полногеномное секвенирование с целью выявления изменений, не затрагивающих экзоны, но потенциально влияющих на раковую трансформацию. В результате получается огромное количество информации, которое обрабатывают центры по анализу геномных данных. Эти же центры предоставляют различные инструменты для визуализации и анализа данных в АРГ, чтобы содействовать их более широкому использованию среди ученых по всему миру.

Обмен данными

Вся информация, полученная в ходе работы исследователей, хранилась координирующим центром АРГ и поступала в открытые базы данных. Исследователи искали, скачивали и анализировали данные АРГ с помощью соответствующего портала (TCGA Data Portal), в котором содержались геномные профили соответствующих типов рака. В связи с окончанием контракта АРГ с Координирующим центром (DCC), 15 июля 2016 года портал данных АРГ был закрыт. Сейчас данные по проекту АРГ находятся в свободном доступе на портале Genomics Data Commons.

Проект АРГ провел исследование, в котором изучались основные генетические и эпигенетические нарушения в образцах опухолевой ткани желудка. Было исследовано 295 образцов опухолей от пациентов, не получавших химиотерапии/лучевой терапии. В качестве контроля использовались клетки крови пациентов или клетки здоровой слизистой желудка.

Исследование проводилось на 6 платформах: секвенирование экзона, сравнительная геномная гибридизация, исследование метилирования ДНК, секвенирование матричной РНК и микро-РНК, секвенирование протеинов. 77% всех образцов было успешно исследовано на всех 6 платформах. Дополнительно в 177 случаях была изучена микросателлитная нестабильность. Сбор, биоинформатическая обработка информации и разделение на однородные группы проводилось с помощью инструмента iCluster.

Все образцы по схожим признакам разделились на четыре группы. Первая группа – EBV-ассоциированный рак желудка (около 9%), основным свойством которого было инфицирование EBV и гиперметилование промоторов. Вторая группа – обусловленная микросателлитной нестабильностью, характеризующаяся высокой мутационной нагрузкой (22%). Третья группа – рак желудка с хромосомной нестабильностью, обусловленная хромосомными абберациями (около 50%). Четвертая группа – генетически стабильные опухоли, классифицированные по остаточному принципу, но имеющие свои определенные особенности (мутация в гене RHO–ГТФаза, функционирующая в системе клеточной адгезии).

Аналогичный подход в своем эксперименте использовали исследователи Asian Cancer Research Group (ACRG), проанализировавшие генетическую информацию 300 опухолевых образцов рака желудка. Согласно полученным данным, рак желудка можно классифицировать на четыре подтипа:

- 1) без микросателлитной нестабильности (MSS)/с высокой способностью к эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT);
- 2) опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI);
- 3) без микросателлитной нестабильности с мутацией TP53 (MSS/TP53mut);

4) без микросателлитной нестабильности и без мутации TP53 (MSS/TP53wt).

Обе классификации согласуются между собой, поэтому в данном обзоре они будут рассматриваться как одна. Более того, классификация ACRG дополняет TCGA-классификацию ценной информацией о прогнозе заболевания.

1. ВЭБ-ассоциированный рак желудка (MSS/TP53wt)

В настоящее время накоплена убедительная масса доказательств о том, что ВЭБ является фактором риска развития рака желудка. Эпштейн-Барр вирусная инфекция была обнаружена в 9% образцов, обладающих своей спецификой в отношении генетических свойств. Чаще диагностируется у мужчин (81%). Анатомически, наиболее частая локализация – тело или дно желудка.

При исследовании метилирования (рис. 26) ДНК и последующем кластерном анализе, было показано, что все ВЭБ-ассоциированные опухоли сгруппированы вместе и характеризуются высоким уровнем метилирования (выключения) промоторов генов-супрессоров опухолевого роста (CDKN2A) и отсутствием метилирования генов, отвечающих за репарацию ДНК (MLH1, MSH2). В отношении мутаций, данная группа характеризуется высокой частотой мутации PIK3CA (80–90%), ARID1A, амплификацией гена JAK2 и HER2, гиперэкспрессией PD-L1/2. Уточнение молекулярно-генетического профиля определяет новые мишени для лекарственной терапии.

2. Подтип, обусловленный микросателлитной нестабильностью.

Важную роль в генезе также играет метилирование промоторов (CIMP-profile), но в данном случае исключаются определенные гены, отвечающие за репарацию ДНК (MLH1, MSH2), таким образом опухоль характеризуется высокой частотой мутаций в генах, отвечающих за онкогенез (мутации в генах HER-2 и ERBB3) и генах, осуществляющих контроль клеточного цикла. MSI+ опухоли зачастую высокоиммуногенны за счет высокой мутационной нагрузки (рис.27).

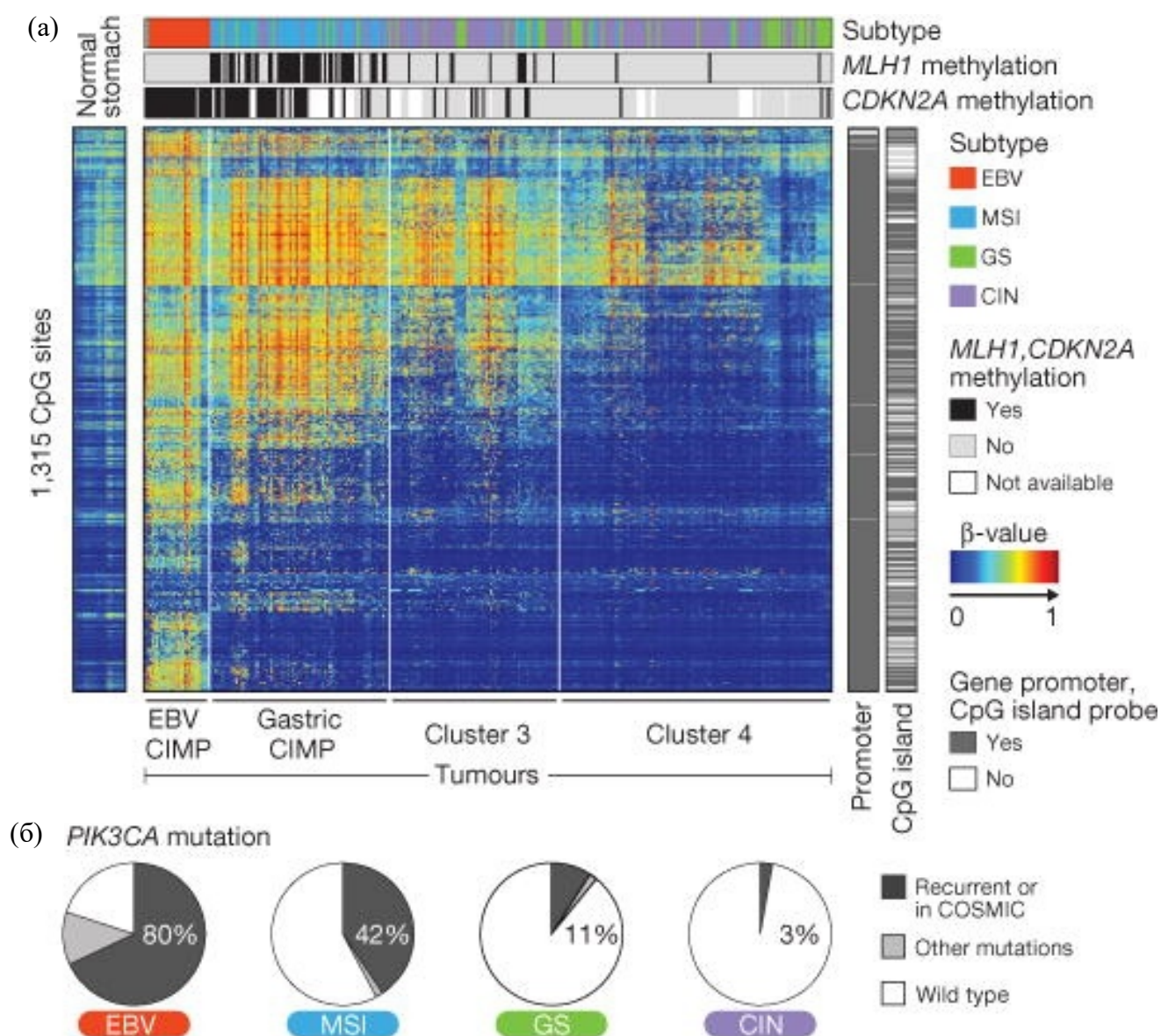


Рис.26 Молекулярная характеристика EBV-ассоциированного рака желудка.
 (a) На графике (heatmap) показан результат кластерного анализа по исследованию метилирования CpG-участков ДНК. 295 опухолевых образцов распределились на 4 кластера: EBV-CIMP (CpG-island methylator phenotype), Gastric-CIMP (ассоциация с подгруппой микросателлитной нестабильности), кластер 3 (генетически стабильный) и кластер 4 (с хромосомной нестабильностью).
 (б) Частота мутаций в гене *PIK3CA* в зависимости от молекулярной подгруппы опухоли.

Микросателлитная нестабильность в настоящее время применяется в клинической практике в качестве валидизированного маркера для определения прогноза течения заболевания и подбора персонализированной терапии (checkpoint ингибиторы) у пациентов местно-распространенным и метастатическим раком желудка. Опухоли с микросателлитной нестабильностью

диагностируются в более позднем возрасте (медиана – 72 года), данная группа ассоциирована с кишечным гистологическим типом по Lauren.

Также отличительной особенностью данного подтипа опухоли является ее относительно благоприятный прогноз, низкая частота рецидивов.

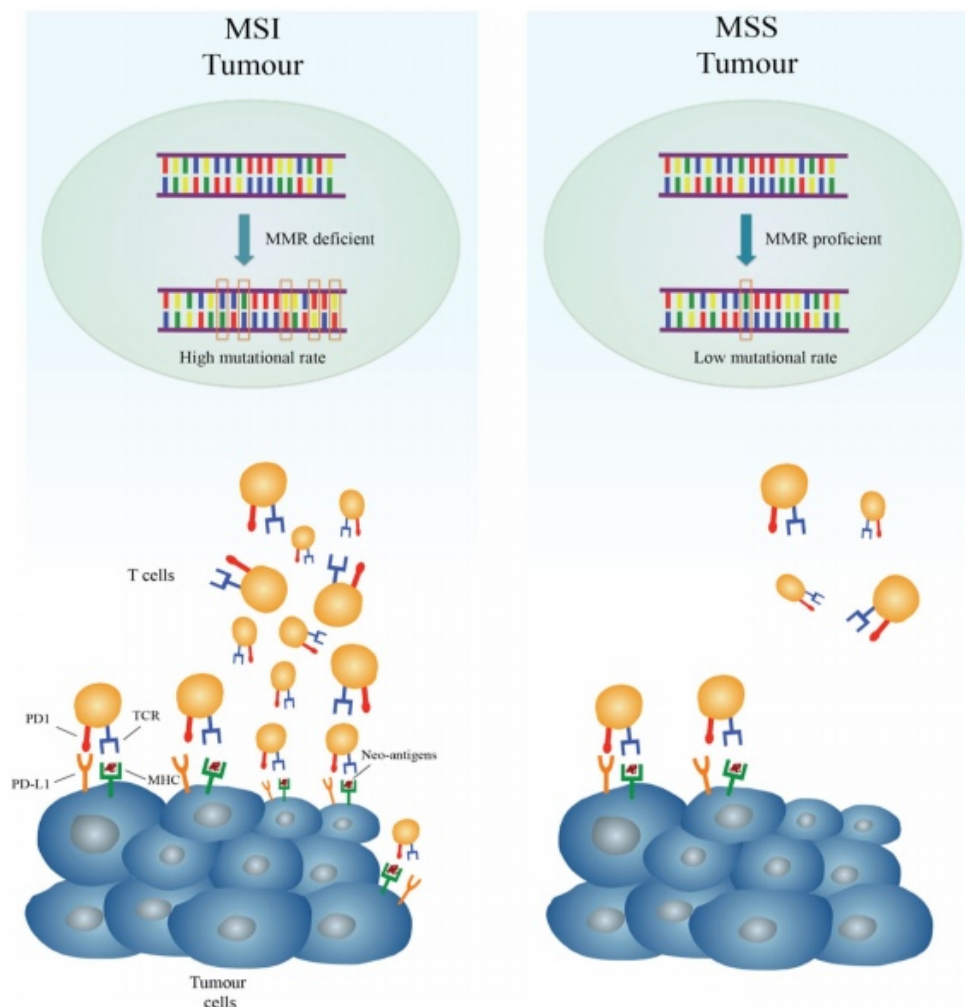


Рис.27 Различное иммунное микроокружение у опухолей с MSI и без MSI.

В случае дефекта системы репарации (MMR) спонтанные мутации ДНК возникают гораздо чаще, приводя к высокой мутационной нагрузке опухоли. Гипермутированные опухолевые клетки продуцируют большое количество новых антигенов, которые способствуют инфильтрации опухоли иммунными клетками. Для защиты от противоопухолевого иммунитета опухолевые клетки экспрессируют PD-L1 лиганды (check-point molecules).

3. ARID1A

При ВЭБ-позитивном подтипе РЖ были обнаружены инактивирующие мутации в гене ARID1A. Ген ARID1A находится на 1p35.3 хромосоме и кодирует интерактивный домен, богатый аденином и тиминном и содержащий белок 1A, который принимает участие в ремоделировании хроматина, а также влияет на

регуляторные клеточные процессы, включая репарацию ДНК, дифференцировку и онтогенез. В исследовании Ванг с соавт. показано, что снижение экспрессии ARID1A коррелирует со стадией и дифференцировкой опухоли, а также с низким уровнем выживаемости у пациентов с РЖ со стабильным геномом. Восстановление экспрессии в клетках РЖ привело к подавлению клеточной пролиферации, в то время как снижение экспрессии в клеточных линиях эпителия желудка значительно увеличило скорость роста клеток.

4. Подтип, обусловленный хромосомной нестабильностью (CIN).

Его характеризуют более грубые нарушения в геноме опухолевой ДНК: делеции, транслокации, амплификации. В данном случае превалирует мутация гена p53 (73% случаев), амплификация генов семейства ERBB (EGFR, HER-2, ERBB-3). В настоящее время, амплификация гена HER-2 является мишенью для лекарственной терапии у пациентов местно-распространенным и метастатическим раком желудка. По данным TCGA, CIN обнаруживается с высокой частотой в области перехода пищевода в желудок/кардии (65%).

Подтип CIN составляет почти половину случаев РЖ и обычно развивается в месте перехода пищевода в желудок/кардиальном отделе желудка. Увеличение числа копий хромосом 8q, 17q и 20q при РЖ с CIN ассоциировано с гистологическим кишечным типом РЖ, тогда как увеличение копийности 12q и 13q хромосом чаще связано с РЖ диффузного типа. CIN характеризуется соматическими мутациями на цитогенетическом уровне, которые затрагивают локусы, отвечающие за контрольные точки митоза. Таким образом гены общего контроля и «гены-привратники» (gatekeeper) оказываются задействованными в канцерогенезе.

5. Генетически-стабильный подтип рака желудка (MSS/EMT).

Был выделен по остаточному принципу, поскольку в нем не наблюдалось ни серьезных хромосомных нарушений или признаков микросателлитной нестабильности. Однако, он имеет ряд своих особенностей. Данный подтип

представлен в основном диффузным раком желудка (по классификации Lauren), для данного типа характерен более молодой возраст заболевших.

В образцах, отнесенных к данному подтипу, наблюдалась высокая частота мутации генов, работающих в регуляции клеточной адгезии: RHO (гомолог гена RAS) и гена CDH1 (соматической или герминальной мутации), что обуславливает диффузный гистологический тип и метастатический потенциал клеток данного типа.

Кроме того, при раке желудка данного подтипа выявляется гибридный нефункционирующий ген CLDN18–ARHGAP26, также отвечающий за механизм клеточной адгезии.

В отношении прогноза, данный подтип крайне неблагоприятен: высокая частота рецидивов, низкая выживаемость в сравнении с другими подтипами [193, 194].

6. RHOA (Ras Homolog Family Member A)

Rho принадлежит к Ras-родственному семейству низкомолекулярных ГТФ-связывающих белков. Rho работает как переключатель между неактивной (связанной с ГДФ) и активной (связанной с ГТФ) формами. Он регулирует организацию цитоскелета, клеточную адгезию, транскрипцию, апоптоз и клеточный цикл, а также воздействует на туморогенез путем активации STAT3. RhoA играет роль в вышеперечисленных процессах через различные эффекторы: ROCK1, mDia и протеинкиназа N. Кроме того, путь Rho-ROCK участвует в Ras-опосредованной трансформации, амёбовидном движении опухолевых клеток и миграции опухолевых клеток через мезотелиальный монослой. Согласно TCGA мутации RHOA сгруппированы в двух смежных аминокислотных областях, которые находятся на границе между RHOA и ROCK1 с другими эффекторами, отвечающими за передачу сигнала ниже. Диффузный тип РЖ, который характеризуется злокачественным фенотипом и стромальной дифференцировкой, часто сопровождается активирующими мутациями RHOA. Учитывая роль RHOA в формировании клеточной подвижности, его модуляция

может влиять на увеличение паттернов роста и снижение клеточной адгезии, что является отличительными признаками диффузных опухолей.

7. CDH1

Ген CDH1 локализован на хромосоме 16q22 и кодирует E-кадгерин, который принадлежит к кадгериновому суперсемейству кальций-зависимых молекул клеточной адгезии. Хорошо изучена роль E-кадгерина в прогрессии опухолей эпителиального происхождения. Инактивирующие мутации в гене CDH1 часто обнаруживаются при РЖ, особенно при наследственном диффузном типе. Метилирование промотора CDH1 также нередко обнаруживается при спорадическом РЖ. Установлено, что при диффузном типе РЖ мутации в гене CDH1 ассоциированы с низкой выживаемостью пациентов вне зависимости от стадии заболевания. В исследовании TCGA Research Network соматические мутации в CDH1 часто встречались при РЖ со стабильным геномом (37% случаев). Прогностическая значимость, а также потенциальная роль CDH1 в качестве мишени для терапии РЖ остается до конца не изученной.

МЕЖДУНАРОДНАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ПРЕДИНВАЗИВНЫХ ПРОЦЕССОВ (ВОЗ, 2019) С КОДАМИ МКБ-О [1]

Доброкачественные эпителиальные опухоли и прединвазивные процессы

8148/0 Железистая интраэпителиальная опухоль низкого риска малигнизации

8148/2 Железистая интраэпителиальная опухоль высокого риска
малигнизации

8213/0 Зубчатая дисплазия низкого риска малигнизации

8213/2 Зубчатая дисплазия высокого риска малигнизации*

- Дисплазия кишечного типа
- Дисплазия ямочного типа (желудочного типа)
- Дисплазия желудочных крипт

8144/0 Аденома кишечного типа низкого риска малигнизации*

8144/2 Аденома кишечного типа высокого риска малигнизации*

- Спорадическая желудочная аденома кишечного типа
- Синдромная желудочная аденома кишечного типа

8210/0 Аденоматозный полип с дисплазией низкого риска малигнизации*

8210/2 Аденоматозный полип с дисплазией высокого риска малигнизации*

Злокачественные эпителиальные опухоли

8140/3 Аденокарцинома БДУ

8211/3 Тубулярная аденокарцинома

8214/3 Париетальноклеточный рак

8255/3 Аденокарцинома смешанного строения

8260/3 Папиллярная аденокарцинома БДУ

8265/3 Микропапиллярный рак БДУ

8430/3 Мукоэпидермоидный рак

8480/3 Слизистая (муцинозная) аденокарцинома

8490/3 Перстневидноклеточный рак

8490/3 Диффузный рак (poorly cohesive carcinoma)

8512/3 Медуллярный рак с лимфоидной стромой

8576/3 Гепатоидная аденокарцинома

- Панетоклеточный рак

8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

8020/3 Недифференцированный рак БДУ

8014/3 Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом

8022/3 Плеоморфный рак

8033/3 Саркоматоидный рак

8035/3 Рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

8976/1 Гастробластома*

8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ

8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1

8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2

8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3

8153/3 Гастронома БДУ

8156/3 Соматостатинома БДУ

8241/3 Энтерохромаффинноклеточный карциноид

8242/3 ECL-клеточный карциноид

8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ

8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак

8041/3 Мелкоклеточный нейроэндокринный рак

* Нозологические единицы, впервые включенные в настоящую Классификацию ВОЗ (2019) [1].

8154/3 Смешанное нейроэндокринное-нечайроэндокринное новообразование (MiNEN)

Эта классификация базируется, в первую очередь, на доминирующем гистологическом рисунке опухоли.

СТАДИРОВАНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА ПО СИСТЕМЕ TNM-8 КЛАССИФИКАЦИЯ TNM AJCC, 2017 (табл. 3 и 4)

Таблица 3. TNM-классификация AJCC (8 изд., 2017)

Классификация TNM	
T – характеристика первичной опухоли, т.е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка (рис. 28).	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия
T1	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль захватывает подслизистый слой
T2	Опухоль захватывает мышечный слой
T3	Опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры; при наличии опухолевой перфорации брюшины, покрывающей связки желудка или сальник, опухоль классифицируется как T4
T4	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры (интрамуральное распространение опухоли на 12-перстную кишку или пищевод не считается распространением на соседние структуры, но используются для характеристики «T» в случае максимальной глубины инвазии в любой из этих областей)

Таблица 3 (продолжение). TNM-классификация AJCC (8 изд., 2017)

T4a	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
N – характеристика состояния регионарных лимфатических узлов (для точной оценки pN необходимо иссечение и исследование не менее 16 лимфоузлов)	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов: • N3a: поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов • N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
M – характеристика отдаленных метастазов	
Mx	Наличие отдаленных метастазов установить невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Прогностические стадирующие группы

- **Клиническая (сTNM)** – стадирование РЖ основывается на результатах клинического обследования;
- **Патологическая (pTNM)** – при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала, при котором должны быть оценены следующие параметры:
 1. глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория «Т»);

2. количество удаленных лимфатических узлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами (категория «N»); для определения категории «N» необходимо исследовать не менее 16 удаленных лимфатических узлов.

- **Постнеоадьювантная (ypTNM)** – в тех случаях, когда опухоль оценивают во время или сразу после комбинированного или комплексного лечения, значения категорий **cTNM** или **pTNM** сопровождаются префиксом «у». Значения **усTNM** или **урTNM** характеризуют распространенность опухоли на момент исследования.

Для каждой локализации описаны две классификации: клиническая и патологическая, которые могут иметь некоторые различия (табл.4).

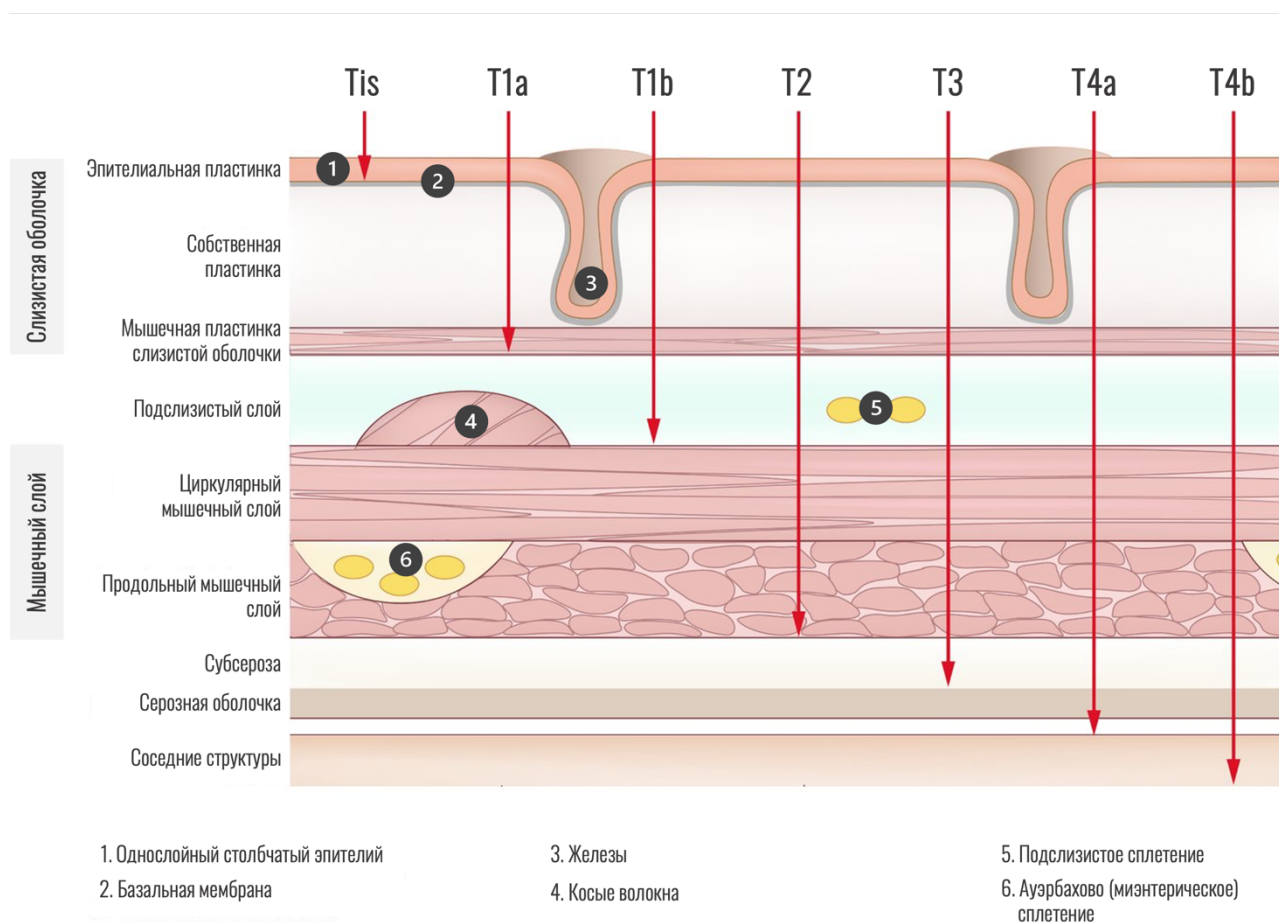


Рис.28 Категория Т. Глубина инвазии опухоли в стенку желудка в зависимости от стадии

Таблица 4. Рак желудка: группировка по стадиям (прогностическим группам)

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.												
клиническое				патоморфологическое				после неоадъювантной терапии				
Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	ypT	ypN	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–	
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	
	T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0	
					T2	N0	M0		T1	N1	M0	
IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0	
	T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0	
									T3	N0	M0	T1
IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0	
	T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0	
					T3	N1	M0		T2	N2	M0	
					T4a	N0	M0		T1	N3	M0	
III	T3	N1,N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0	
	T4a	N1,N2 или N3	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0	
					T4a T4b	N1 или N2 N0	M0		T2	N3	M0	
					IIIB	T1 T2	N3b N3b		M0	T4b T4b	N0 N1	M0
						T3 T4a	N3a N3a		M0	T4a	N2	M0
						T4b	N1 или N2		M0	T3	N3	M0
							T3		N3b	M0	T4b	N2

				IIIC	T4a	N3b			T4b	N3	
					T4b	N3a или N3b			T4a	N3	M0
IVA	T4b	Любое N	M0	IV	Любое T	Любое N	M1	IV	Любое T	Любое N	M1
IVB	Любое T	Любое N	M1								

На основании T, N, M и/или pT, pN и pM формулируется стадия заболевания.

Категории T, N, M и стадия должны оставаться неизменными в последующей медицинской документации, т.е. стадия TNM не изменяется в течение всей жизни пациента.

Определение стадии и патологической прогностической стадирующей группы является обязанностью лечащего врача, а не патологоанатома.

Если есть сомнения при определении категории T, N или M и стадии, следует выбрать более низкую категорию (т. е. с меньшим значением).

Категорию pT0 следует использовать только в условиях предоперационной (неоадьювантной) терапии, для которой ранее диагностированная инвазивная карцинома больше не присутствует после лечения.

Отсутствие остаточной инвазивной карциномы как в органе, так и в лимфатических узлах после терапии следует классифицировать как уpT0N0 или уpTisN0, а не уpTx.

Дополнительные идентификаторы

- **Символ «m»** – суффикс m в скобках указывает на первично-множественную опухоль одной локализации. При наличии множественных первичных опухолей в одном органе стадировать процесс следует по опухоли с наибольшей категорией T, а в скобках указать число опухолей, например T2(m) или T2(5).

- Символ «у» – указывают в тех случаях, когда классификацию проводят вовремя комбинированного лечения или после него **урTNM**.
- Символ «r» – рецидивные опухоли, классифицируемые после безрецидивного периода **rpTNM**.
- Символ «а» – префиксом «а» обозначают опухоли, впервые классифицированные после аутопсии **арTNM**.

R-классификация остаточной опухоли

Наличие или отсутствие остаточной опухоли описывается символом «R» (residual). TNM и pTNM описывают анатомическую распространенность опухоли в целом, без учета лечения. Они могут быть дополнены классификацией R, которая описывает статус опухоли после лечения. Она отражает эффект лечения, влияет на последующее лечение и является сильным прогностическим фактором.

Определения категорий R следующие:

- RX – наличие остаточной опухоли не может быть оценено;
- R0 – остаточная опухоль отсутствует;
- R1 – микроскопическая остаточная опухоль;
- R2 – макроскопическая остаточная опухоль.

НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ИДЕНТИФИКАТОРЫ

V– Венозная инвазия

- VX – венозная инвазия не может быть оценена;
- V0 – нет венозной инвазии;
- V1 – венозная инвазия выявлена при микроскопическом исследовании;
- V2 – венозная инвазия выявлена при макроскопическом исследовании.

Pn – Периневральная инвазия

- PnX – периневральная инвазия не может быть оценена;
- Pn0 – нет периневральной инвазии;
- Pn1 – есть периневральная инвазия.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ГРАДАЦИЯ АДЕНОКАРЦИНОМ ЖЕЛУДКА (СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ)

Принимая во внимание требования последней классификации ВОЗ (2019), гистологическую градацию аденокарциномы желудка предпочтительно выполнять бинарно, разделяя опухоли на карциномы низкой (Low grade) или высокой (High grade) степени злокачественности, заменив применяемую ранее четырехступенчатую схему градации (табл. 5).

Необходимо отметить, что отдельные виды карцином желудка либо всегда имеют единственную (неизменную) степень злокачественности, либо, в связи со значительной редкостью, не имеют ее вовсе.

В связи с данными особенностями указывать степень злокачественности в гистологическом заключении для приведенных ниже новообразований необязательно: микропапиллярный рак, перстневидноклеточный рак (G3), медуллярный рак с лимфоидной стромой (G3), гепатоидная аденокарцинома, недифференцированный рак (G4), плеоморфный рак (G4), саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, гастробластома, крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3), мелкоклеточный рак (G3).

Таблица 5. Гистологическая градация аденокарцином желудка

Степень дифференцировки аденокарциномы/рака	Четырехступенчатая система градации	Двухступенчатая система градации
Высокая	G1	Низкая степень злокачественности
Умеренная	G2	Низкая степень злокачественности
Низкая	G3	Высокая степень злокачественности
Отсутствует	G4	Высокая степень злокачественности

В новообразованиях смешанного строения (например, MiNEN) степень злокачественности должна быть указана для каждого компонента отдельно.

Прогноз заболевания оценивается с учетом наиболее злокачественного компонента опухоли смешанного строения.

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МКБ-10

Злокачественное новообразование желудка (C16):

C16.0 – ЗНО кардии желудка

C16.1 – ЗНО дна желудка

C16.2 – ЗНО тела желудка

C16.3 – ЗНО преддверия привратника

C16.4 – ЗНО привратника

C16.5 – ЗНО малой кривизны желудка неуточненной части

C16.6 – ЗНО большой кривизны желудка неуточненной части

C16.8 – Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C16.9 – ЗНО желудка неуточненной локализации

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МКБ-11

- **2B71** Злокачественные новообразования пищеводно-желудочного перехода
 - **2B71.0** Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода
 - **2B71.Y** другие уточненные злокачественные новообразования пищеводно-желудочного перехода
 - **2B71.Z** Злокачественные новообразования пищеводно-желудочного перехода, неуточненные
- **2B72** Злокачественное новообразование желудка
 - **2B72.0** аденокарцинома желудка
 - **2B72.1** злокачественное нейроэндокринное новообразование желудка
 - **2A85.1** Мукозоассоциированная лимфома желудка
 - **2B58.2** Лейомиосаркома желудка

- **2B5B.0** Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка
- **2B72.Y** другие уточненные злокачественные новообразования желудка
- **2B72.Z** Злокачественные новообразования желудка, неуточненные [204].

Главной целью ввода новой редакции МКБ было упростить ее использование. Одиннадцатая редакция обновлена в соответствии достижениям в науке и медицинской практике. Также она может быть легко интегрирована в компьютерные программы и мобильные приложения.

Переход на новый классификатор рекомендован ВОЗ с 1 января 2022 года, вступил в силу 11 февраля 2022, переходный период в России продлен до 2027 года. По мнению ВОЗ, страны не сразу перейдут на него из-за подготовки специалистов и того, что некоторые страны до сих пор используют МКБ-9.

Однако Правительство РФ в феврале 2024 года приняло решение отказаться от перехода на МКБ-11, так как МКБ-11 «противоречит традиционным ценностям». Кроме того, оно позволит дополнительно изучить опыт стран мира по внедрению и переходу на МКБ-11 в условиях ежегодной доработки классификации ВОЗ и ее методического обеспечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

Рак проксимального отдела желудка с распространением на пищевод (рак кардиоэзофагеального перехода, кардиоэзофагеальный рак, рак желудочно-пищеводного соединения) имеет особое клиническое течение и свойства, определяющие самостоятельную тактику его лечения. В настоящее время данная локализация рака не выделена в отдельную нозологическую группу.

В группу рака кардиоэзофагеального перехода включены карциномы, центр опухоли которых располагается не более чем в 5 см от пищеводно-желудочного перехода и которые распространяются на пищевод,

классифицируют и стадируют, используя схему для опухолей пищевода. Опухоли, центр которых располагается в желудке на расстоянии не менее чем в 5 см от пищеводно-желудочного перехода, но которые не распространяются на пищевод, классифицируют и стадируют, используя схему для рака желудка.

Ориентиром желудочно-пищеводного перехода со стороны серозной оболочки является условная анатомическая линия, располагающаяся на 5 мм выше кардиальной вырезки (*incisura cardialis*). Со стороны слизистой оболочки кардиальному соединению соответствует Z-линия, образованная на стыке цилиндрического и многослойного плоского эпителия. Гистологически Z-линия может находиться на уровне кардиоэзофагеального соединения или выше, изредка распространяясь более чем на 3 мм над анатомической линией. При эндоскопическом исследовании локализация кардиоэзофагеального перехода визуализируется как кардиальная розетка – граница складок желудка, которая соответствует зоне перехода пищевода в расширение, образованное желудком.

В 1996 г. Зиверт с соавт. (**рис.29**) предложили универсальную классификацию кардиоэзофагеального перехода, объединяющую рак абдоминального отдела пищевода с распространением на желудок, рак кардиального отдела желудка с переходом на пищевод и рак субкардии [219].

Основополагающим фактором в классификации Зиверта считается локализация анатомического центра опухоли относительно Z-линии и анатомической зоны кардии. Эпицентр опухоли определяется на основании КТ и видеогастроскопии, а также рентгеноскопии пищевода и желудка. С учетом результатов этих исследований можно верифицировать три типа рака желудочно-пищеводного соединения:

I тип по Зиверту – рак абдоминального отдела пищевода, анатомический центр которого локализуется в зоне от 1 до 5 см выше места кардиоэзофагеального перехода с распространением на желудок. Этот вариант аденокарциномы развивается из метаплазированного эпителия пищевода, соответствует кишечному типу по классификации Lauren и выявляется в 80% случаев. Вероятность прорастания серозной оболочки относительно небольшая;

II тип по Зиверту – истинный рак пищеводно-желудочного перехода с локализацией эпигастрической опухоли в 1 см проксимальнее и 2 см дистальнее Z-линии. Рак развивается из эпителия желудка, гораздо реже – из эпителия пищевода. Вероятность прорастания серозной оболочки небольшая (29%). Опухоль гистологически соответствует диффузной форме по классификации Lauren [219];

Тактика лечения локализованных форм аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода I и II типов по Зиверту аналогична тактике лечения рака пищевода, лечение диссеминированных и метастатических форм – аналогично лечению диссеминированного РЖ [1].

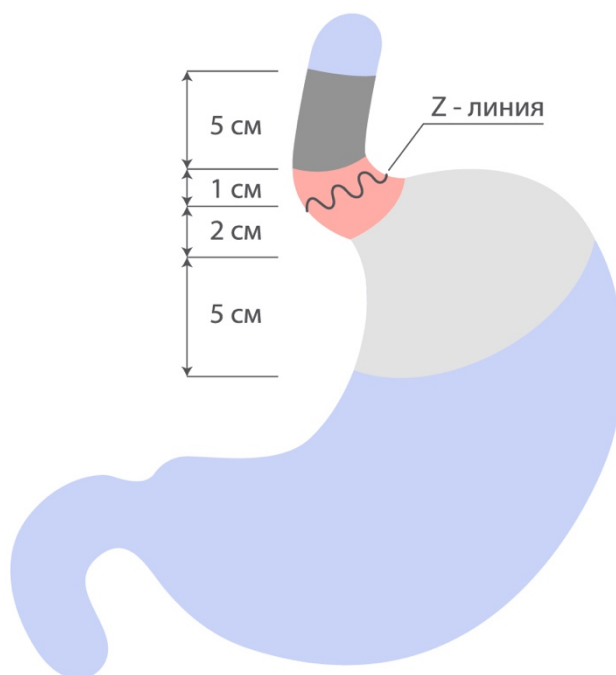


Рис.29 Классификация Зиверта

III тип по Зиверту – самый прогностически неблагоприятный. Анатомический центр опухоли локализуется в зоне от 2 до 5 см дистальнее Z-линии в субкардиальном отделе желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода. Опухоль классифицируется и лечится как рак желудка. Гистологически опухоль чаще соответствует диффузной форме рака по классификации Lauren и нередко прорастает серозную оболочку [219].

Глава 5. МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Метастазирование (др.-греч. *μετάστασις* — *перемещение*) — процесс образования вторичных очагов опухолевого роста (метастазов) в результате распространения клеток из первичного очага в другие ткани.

Механизм образования метастазов сложен и до конца не изучен. В его основе лежит как активация в опухолевой клетке способности к миграции, так и перестройка сосудов, питающих опухоль.

В норме миграция присуща стволовым клеткам и лейкоцитам крови. Опухолевая клетка вследствие нарушения дифференцировки (анаплазия) по свойствам приближается к стволовой. Миграцию стимулируют особые белки — факторы роста. Данные факторы выделяются спонтанно либо под действием гипоксии как самими опухолевыми клетками, так и клетками стромы (фибробластами). Более того, онкобелки (продукты онкогенов) часто сами являются компонентами внутриклеточного пути передачи сигнала, исходящего от фактора роста. В таком случае активация миграции клеток извне не нужна [198].

Метастазирование — наиболее опасное проявление опухолевой прогрессии, являющееся основной причиной смерти онкологических пациентов. Для того чтобы метастазировать, клетка должна приобрести ряд свойств: способность проникать в глубину окружающих нормальных тканей, в том числе в кровеносные или лимфатические сосуды, выживать после попадания в сосуды, а затем выходить из них и размножаться в несвойственном для данного типа клеток микроокружении, давая новый очаг опухолевого роста. Таким образом, способность к метастазированию складывается из комплекса более простых признаков, таких как приобретение локомоторного фенотипа, возможность стимулировать образование новых кровеносных и лимфатических сосудов, создавая тем самым пути эвакуации опухолевых клеток из первичного очага, независимость от субстрата, подавление апоптоза и т. д. Появление каждого из этих свойств увеличивает метастатический потенциал клетки [100].

Не существует также зависимости метастазирования от размеров опухоли: некоторые опухоли, первичный узел которых бывает еле виден невооруженным глазом, дают обширные метастазы по всему организму [198].

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что количество капилляров, обнаруживаемых в первичной опухоли, коррелирует с появлением метастазов, а плотность сосудов в метастазирующих опухолях существенно выше, чем в опухолях без метастазов и в нормальной ткани [100].

Особенность опухолевых капилляров — отсутствие базальной мембраны и перicyтов. В отдельных капиллярах нет даже эндотелия и стенку сосуда образуют опухолевые клетки [198].

ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

- **Инвазия** — опухолевые клетки приобретают способность проникать в окружающие ткани;
- **Интравазация** — проникновение опухолевых клеток в просвет кровеносного или лимфатического сосуда;
- **Диссеминация** — перенос опухолевых клеток током крови или лимфы;
- **Эмболия** — образуют клеточных агрегаты и распространение их по организму. Эти эмболы фиксируются в мелких сосудах других органов, инициируя формирование новых опухолевых очагов;
- **Экстравазация** — выход опухолевых клеток в периваскулярную ткань другого органа или области;
- **Колонизация (рост метастаза)** — опухолевые клетки «оседают в новом месте», начинают делиться и образуют вторичный опухолевый очаг;
- **Неоангиогенез** — опухолевые клетки стимулируют формирование новых кровеносных сосудов, обеспечивая опухоль питательными веществами и кислородом.

ВИДЫ МЕТАСТАЗОВ

Исходя из путей метастазирования, выделяют следующие виды метастазов:

Лимфогенные — распространяются по лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы, характерны для опухолей эпителиального происхождения (карцинома); лимфоузлы поражаются, как правило, в порядке удаления от основного узла опухоли.

Гематогенные — распространяются по кровеносным сосудам в любые органы, характерны для опухолей соединительнотканного происхождения (саркома); опухоли органов, дренируемых воротной веной (непарные органы брюшной полости), часто дают метастазы в печень. Все опухоли могут метастазировать в легкие, так как большинство эмболов не проходит через легочные капилляры. Для некоторых онкозаболеваний характерна органоспецифичность метастазов, необъяснимая исходя только из законов эмболии.

Имплантационные — распространяющиеся по организму через непосредственный контакт источника опухолевых клеток с воспринимающей поверхностью (например, с висцерального листка брюшины на париетальный)

Интраканаликулярные — распространение опухолевых клеток по различным анатомическим пространствам, каналам, щелям (например, периневральное метастазирование) [198].

Лимфогенное метастазирование рака желудка

К лимфогенному метастазированию относят:

- Метастазирование в регионарные лимфатические узлы,
- Метастазирование в отдаленные лимфатические узлы – специфические формы.

Японская классификация регионарных лимфатических узлов желудка

Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении пациентов раком желудка, поскольку она не отражает последовательность лимфооттока и прогностическую роль метастатического поражения той или иной группы лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли в желудке. Кроме того, возникла необходимость систематизации объемов вмешательства на лимфатической системе. Наиболее удачной с практической точки зрения является классификация Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1998) (рис. 30, табл. 6) [1].

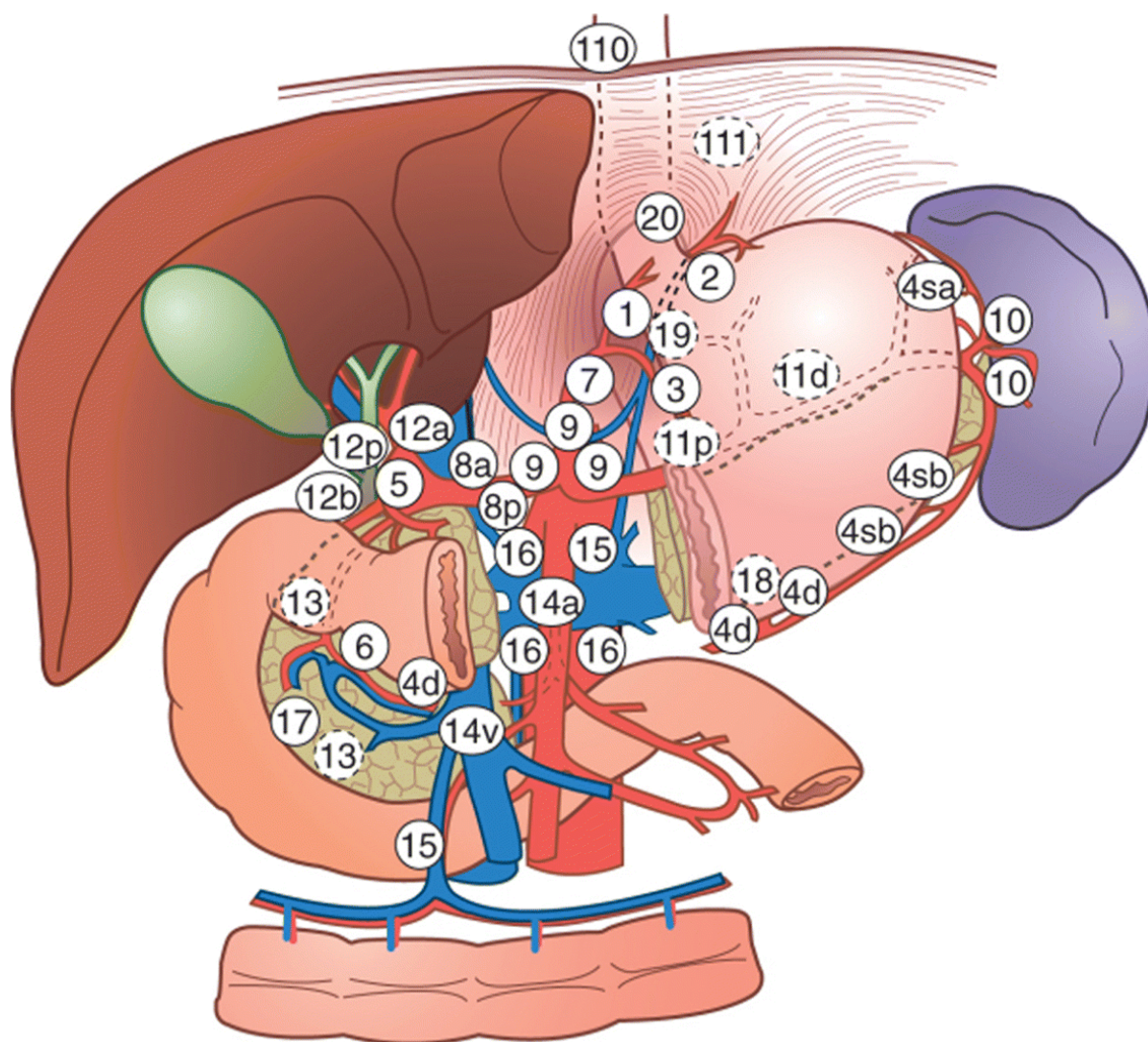


Рис.30 Классификация лимфатических узлов желудка Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1995)

В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции при раке желудка. Принадлежность той или иной группы лимфатических узлов к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока может меняться в зависимости от локализации опухоли в желудке.

В современной японской классификации дополнительно введены 7 групп лимфатических узлов (17-20, 110-112), добавлены подгруппы в группах №3, 4, 8, 11, 12, 14, 16. Итогом современной нумерации лимфатических узлов является существование 33 групп лимфатических узлов:

Таблица 6. Принадлежность регионарных лимфатических узлов желудка к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока в зависимости от локализации опухоли

Группы ЛУ	Локализация опухоли					
	UML	L, LD	LM, M, ML	MU, UM	U	E
№1 – правые паракардиальные	1	2	1	1	1	
№2 – левые паракардиальные	1	M*	3	1	1	
№3 – малой кривизны	1	1	1	1	1	
№4sa – коротких желудочных сосудов	1	M	3	1	1	
№4sb – левые желудочно-сальниковые	1	3	1	1	1	
№4d – правые желудочно-сальниковые	1	1	1	1	2	
№5 – надпривратниковые	1	1	1	1	3	
№6 – подпривратниковые	1	1	1	1	3	
№7 – левой желудочной артерии	2	2	2	2	2	
№8a – общей печеночной артерии (передневерхние)	2	2	2	2	2	

Таблица 6 (продолжение). Принадлежность регионарных лимфатических узлов желудка к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока в зависимости от локализации опухоли

№8р – общей печеночной артерии (задние)	3	3	3	3	3	
№9 – чревного ствола	2	2	2	2	2	
№10 – ворот селезенки	2	М	3	1	1	
№ 11р – проксимального отдела селезеночной артерии	2	2	2	2	2	
№11d – дистального отдела селезеночной артерии	2	М	3	2	2	
№12а – левые гепатодуоденальные	2	2	2	2	3	
№12b,р – задние гепатодуоденальные	3	3	3	3	3	
№3 – ретропанкреатические	3	3	3	М	М	
14v – по ходу верхней брыжеечной вены	2	2	3	3	М	
№ 14а – по ходу верхней брыжеечной артерии	М	М	М	М	М	
№15 – средние ободочные	М	М	М	М	М	
№16а1 – ЛУ аортального отверстия диафрагмы	М	М	М	М	М	
16а2, b1– средние парааортальные	3	3	3	3	3	
№ 16b2 – нижние парааортальные	М	М	М	М	М	
№17 – передние панкреатические	М	М	М	М	М	
№18 – нижние панкреатические	М	М	М	М	М	
№19 – поддиафрагмальные	3	М	М	3	3	2
№20 – пищеводного отверстия диафрагмы	3	М	М	3	3	1

Таблица 6 (продолжение). Принадлежность регионарных лимфатических узлов желудка к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока в зависимости от локализации опухоли

№110 – нижние параззофагеальные	М	М	М	М	М	3
№111 – наддиафрагмальные	М	М	М	М	М	3
№112 – задние медиастинальные ЛУ	М	М	М	М	М	3
(U – верхняя треть, М – средняя треть, L – нижняя треть желудка, D – переход на ДПК, E – распространение на пищевод) *М – поражение лимфатических узлов классифицируется как отдаленные метастазы						

В последнем, 14-м, издании JGCA существенно упрощена оценка категории лимфатических узлов:

- Регионарными признаны лимфатические узлы 1—12.
- Если рак желудка распространяется на пищевод, регионарными становятся лимфатические узлы №№19, 20, 110, 111.
- Метастатическое поражение других лимфатических узлов рассматривается как ML.

Специфические формы

Метастаз Вирхова (син. «Вирховская железа», «Вирховские узлы», **рис.31**) – поражение лимфатических узлов левой надключичной области, между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Представлен левым надключичным лимфатическим узлом, расположенным рядом с местом соединения грудного протока и левой подключичной вены, где лимфа из большей части тела стекает в большой круг кровообращения.

Метастаз Айриша (рис.32) – относится к группе Вирховских метастазов – это редкий тип метастазирования, чаще всего рака желудка или молочной железы, в лимфатический узел, расположенный в левой подмышечной области. Однако теоретически он может возникать и с правой стороны, в зависимости от особенностей лимфатического дренажа у конкретного пациента.



Рис.31 Метастаз Вирхова [199]

Метастаз Шницлера – поражение параректальных лимфатических узлов в параректальной области. Обнаруживается при пальцевом ректальном или вагинальном исследовании.



Рис.32 Метастаз Айриша
Mckenzie, B.J., 2009 [200]

Метастаз Крукенберга, или опухоль Крукенберга (**рис.33**) — метастатическое поражение одного или обоих (в 80% случаев) яичников при

злокачественных опухолях желудка, тонкой или толстой кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы. Впервые описана в 1896 г. немецким терапевтом Фридрихом Эрнстом Крукенбергом (1871—1896) как опухолевое поражение обоих яичников, названное им «мукоцеллюлярная фибросаркома яичника». Хотя первоначально Крукенберг рассматривал эту опухоль как один из вариантов фибросаркомы, им, тем не менее, было отмечено присутствие в ее ткани разнообразных крупных эпителиальных клеток. Цитоплазма этих клеток была переполнена мукоидным веществом, к периферии оттеснявшим клеточное ядро, что придавало им характерный вид «перстня с печаткой» – наличие перстневидных клеток, секретирующих муцин, и ростом в толще яичника.

Микроскопически крукенберговские карциномы состоят из клеток стромы яичника и перстневидных, наполненных слизью. Ввиду структурного сходства их сложно отличить от первичных раковых неоплазий яичников.

Ученые долго не могли определиться с механизмом формирования метастазов этой локализации, отдавая предпочтение механическому заносу злокачественных клеток, силой тяжести гонимых в малый таз. Считалось, что метастазы Крукенберга распространяются лимфогенным, гематогенным, имплантационным путем (особенно из толстой кишки). Сегодня считается, что раковые клетки чаще приносятся по лимфатическим сосудам, что подтверждается поражением других лимфатических коллекторов брюшной полости и забрюшинного пространства. Теория распространения клеток с внутрибрюшинной жидкостью (имплантационное метастазирование) не поддерживается частым отсутствием вторичных образований в сальнике и на брюшине, а также тем, что опухолевый рост начинается изнутри яичника.

Существуют две теории эволюции крукенберговских метастазов – линейная и параллельная. Согласно линейной модели, клетки-«родоначальницы» метастатических новообразований сначала полностью формируются среди других клеток первичного узла с единым фенотипом, «созревают», пускаются по организму, а на новом месте некоторое время

адаптируются перед началом прогрессирования. Рост «материнского» новообразования и его отдаленных метастазов происходит последовательно.

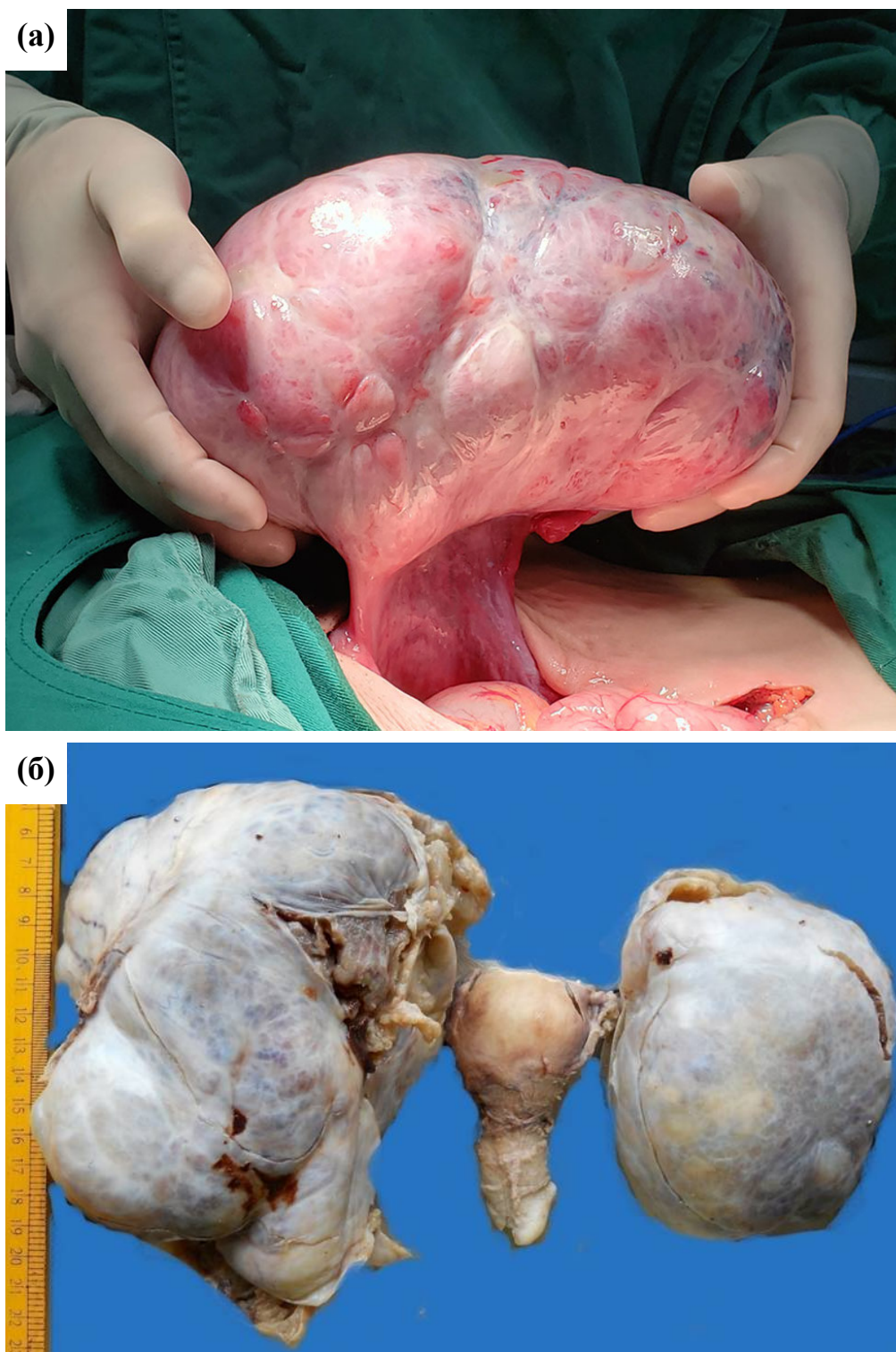


Рис.33 Метастазы Крукенберга
(а) – интраоперационный вид
(б) – двухстороннее поражение. Удаленный макропрепарат
Huang Z. Li B., 2023 [203]

Параллельная модель предусматривает распространение генетически незрелых клеток на самых ранних стадиях первичной опухоли и дальнейшее их развитие среди нового окружения с мутационной адаптацией, приобретением новых признаков. Такой вариант прогрессирования идет параллельно с развитием «материнской» опухоли, придает метастатическим клеткам повышенную устойчивость к неблагоприятным воздействиям.

Теория параллельного развития объясняет агрессивный характер метастатических карцином, резистентность к терапии, возникновение отсроченных (метакронных) метастазов. В отличие от синхронных, обнаруженных одновременно с первичным раком, отсроченные метастазы могут появляться много позже (через 5 лет и более), слабо реагируют на химиотерапию, значительно ухудшают прогноз заболевания [201].

Опухоли Крукенберга могут вызывать реакцию стромы яичников и таким образом провоцировать выработку гормонов, что приводит к вагинальным кровотечениям, изменениям менструального цикла, гирсутизму и вирилизации.

Опухоли яичников, часто имеющие злокачественный характер в сочетании и доброкачественным асцитом и плевральным выпотом, которые не содержат злокачественных клеток, известны как **синдром псевдо-Мейгса**.

Также выделяют синдром **Тьялмы** (синдром псевдопсевдо-Мейгса) – состояние, при котором наблюдаются комбинация асцита, плеврального выпота и повышенные уровни онкомаркера СА-125 в крови у пациентки с системной красной волчанкой [202].

Метастаз сестры Марии Джозеф – метастазы в параумбиликальные лимфоузлы по ходу круглой связки печени (рис.34).

Наиболее частыми причинами являются злокачественные новообразования желудка, толстой кишки, яичников и поджелудочной железы. Описаны случаи метастазов в пупок при злокачественных опухолях тонкой кишки, желчного пузыря, легких, предстательной железы, шейки матки, матки,

маточных труб, миеломы и мезотелиомы. Узелки также, в редких случаях, возникают в результате распространения рака аппендикса и псевдомиксомы брюшины. В 20% случаев первичную опухоль установить не удастся [205, 206].



Рис.34 Метастазы сестры Марии
Джозеф
Tso S., 2013 [206]

Как именно метастазы достигают пупка, остается в значительной степени неизвестным. Предлагаемые механизмы распространения раковых клеток в пупок включают прямое трансперитонеальное распространение через лимфатические сосуды, которые проходят вдоль облитерированной пупочной вены; возможен гематогенный путь распространения; через остаточные структуры, такие как серповидная связка; не исключается имплантация опухоли после оперативного вмешательства по поводу опухоли брюшной полости или ее продолженный рост [205, 206].



Рис.35 Сестра Мария Джозеф

Джулия Демпси (1856–1939), католическое имя – сестра Мэри Джозеф (**рис.35**). С 1890 по 1915 год была первым хирургическим ассистентом Уильяма Джеймса Мейо, а в сентябре 1892 года была назначена старшей медсестрой в клинике Святой Марии в Рочестере, штат Миннесота. На этой должности она оставалась вплоть до своей смерти в 1939 году.

Сестра Мэри Джозеф впервые заметила «узелок» в пупке у пациента, страдающего раком желудка, и обратила внимание Уильяма Джеймса Мейо на этот знак. Он опубликовал статью об этом признаке в 1928 году, назвав его «пупок на пуговице брюк». В 1949 году английский хирург Гамильтон Бейли (1894–1961) в своем знаменитом учебнике «Физические признаки в клинической хирургии» ввел термин для пупочного метастаза – «сестры Мери Джозеф [205,206].

Клинический случай

В 2022 году канадские и марокканские ученые описали редкий случай гигантского метастаза сестры Марии Джозеф, исходящего из перстневидноклеточного рака желудка, который характеризуется быстрым ростом (**рис. 36**) [207].

Пациент, 60-летний мужчина без отягощенного онкологического анамнеза, обратился с жалобами на боль в животе и мелену в течение последних пяти месяцев, а также на увеличение живота в объеме, потерю массы тела на 3 кг и ухудшение общего состояния. При физикальном обследовании пациент активный, возбужден. Температура тела в пределах нормальных значений.

Гемодинамические показатели стабильные. При осмотре живота исследовании выявлено неподвижное мягко-эластическое образование в области пупка размером до 10 см в наибольшем измерении.

При КТ брюшной полости выявлена большая циркулярная опухоль в желудке с локальной диффузной инвазией и несколькими забрюшинными лимфоузлами, а также невыраженный асцит, свидетельствующий о канцероматозе брюшной полости. Метастаз сестры Марии Джозеф в области пупка (**рис. 36в**).

При ЭГДС – множественные опухолевые узлы в желудке. Гистологически – низкодифференцированный перстневидноклеточной рака.

Выполнена биопсия периумбиликального узла кожи. При гистологическом исследовании – метастаз перстневидноклеточного рака.

Через неделю после госпитализации размер узла составлял 15 см (**рис. 36а**). Начата химиотерапия по схеме FOLFOX. Всего было проведено шесть курсов химиотерапии.

На ранних этапах наблюдения пациент продемонстрировал хороший терапевтический ответ, о чем свидетельствовало клинически значимое уменьшение периумбиликального узла (**рис. 36б**). Кроме того, сравнительная визуализация подтвердила сокращение размера опухоли в стенке желудка с 46 мм перед началом химиотерапии до 26 мм после ее проведения (**рис. 36г**) [207].

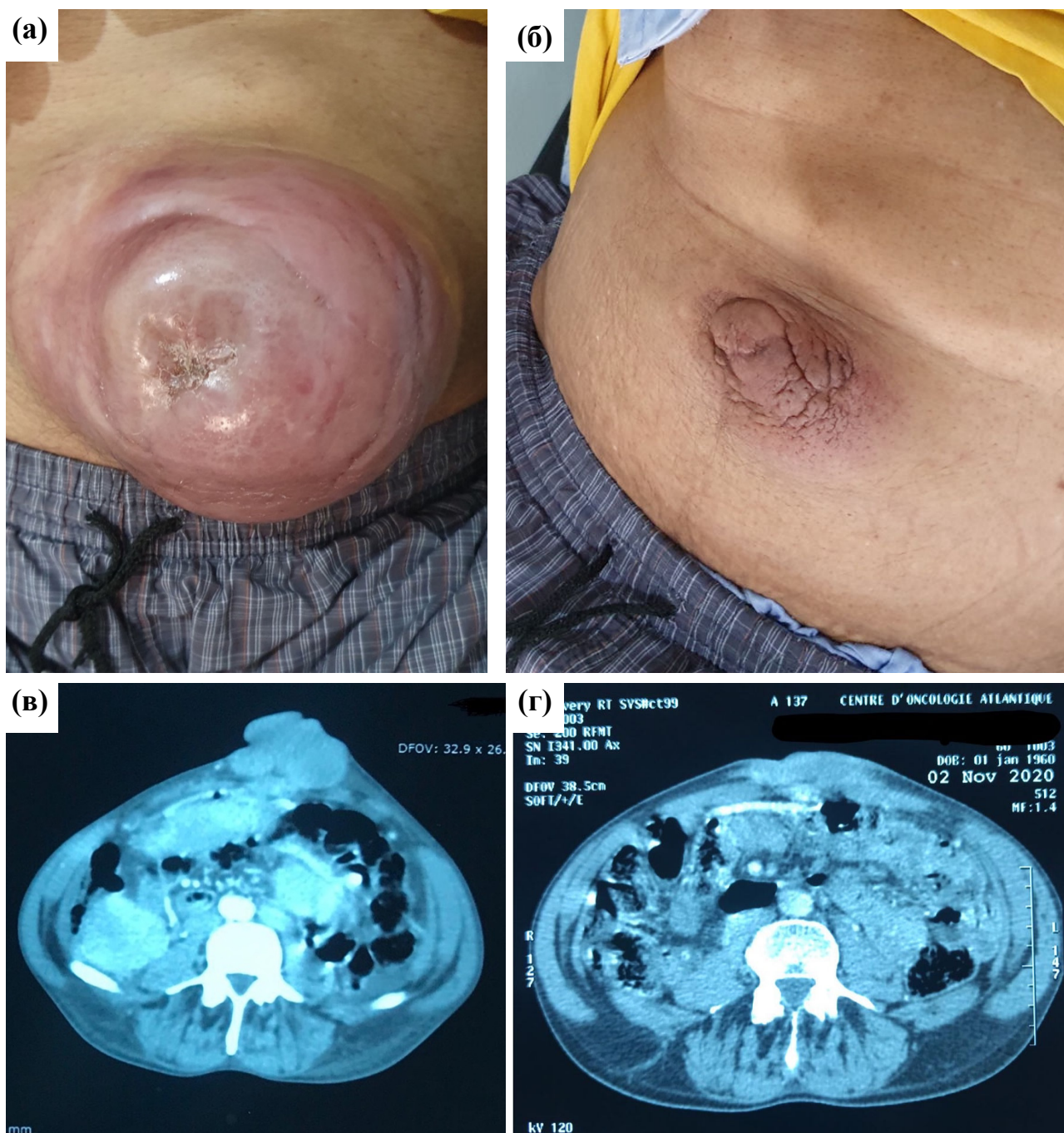


Рис.36 Гигантский метастаз сестры Марии Джозеф

(а) – метастаз сестры Марии Джозеф до лечения

(б) – клинический ответ на химиотерапевтическое лечение со значительным сокращением размеров узла

(в) – компьютерная томография с контрастным усилением до начала лечения – большое образование в области пупка с внутрибрюшинным узлом и асцитом

(г) – компьютерная томография, демонстрирующая хороший терапевтический ответ на химиотерапию по схеме FOLFOX

Rais B., 2022 [207]

Гематогенное метастазирование рака желудка

Гематогенное метастазирование рака желудка обычно происходит в результате инвазии раковых клеток в сосуды крови, что позволяет им мигрировать по кровеносной системе и поражать удаленные органы. Этот процесс зависит от множества факторов, включая свойства раковых клеток, микросреду опухоли, ангиогенез, а также взаимодействие с иммунной системой. Гематогенное метастазирование проходит по системе воротной вены. Метастазы в первую очередь поражают печень – при раке желудка они обнаруживаются от 30% до 50% случаев. Это могут быть как единичные, так и множественные узлы разной величины (**рис. 37**).



Рис.37 Множественные метастазы в печень

В некоторых случаях, ткань узлов практически полностью вытесняет печеночную ткань. Размеры печени со множественными метастазами могут стать просто огромными, а вес – может достигать до 10 кг.

Метастатические узлы подвергаются некрозу и расплавлению; иногда они могут стать источником внутрибрюшного кровотечения, а также перитонита. На втором месте по частоте поражений являются легкие (**рис. 38**). Так же могут поражаться головной мозг, кости скелета, почки, надпочечники (редко), поджелудочная железа (редко), что существенно усложняет лечение и ухудшает прогноз для пациентов с раком желудка.

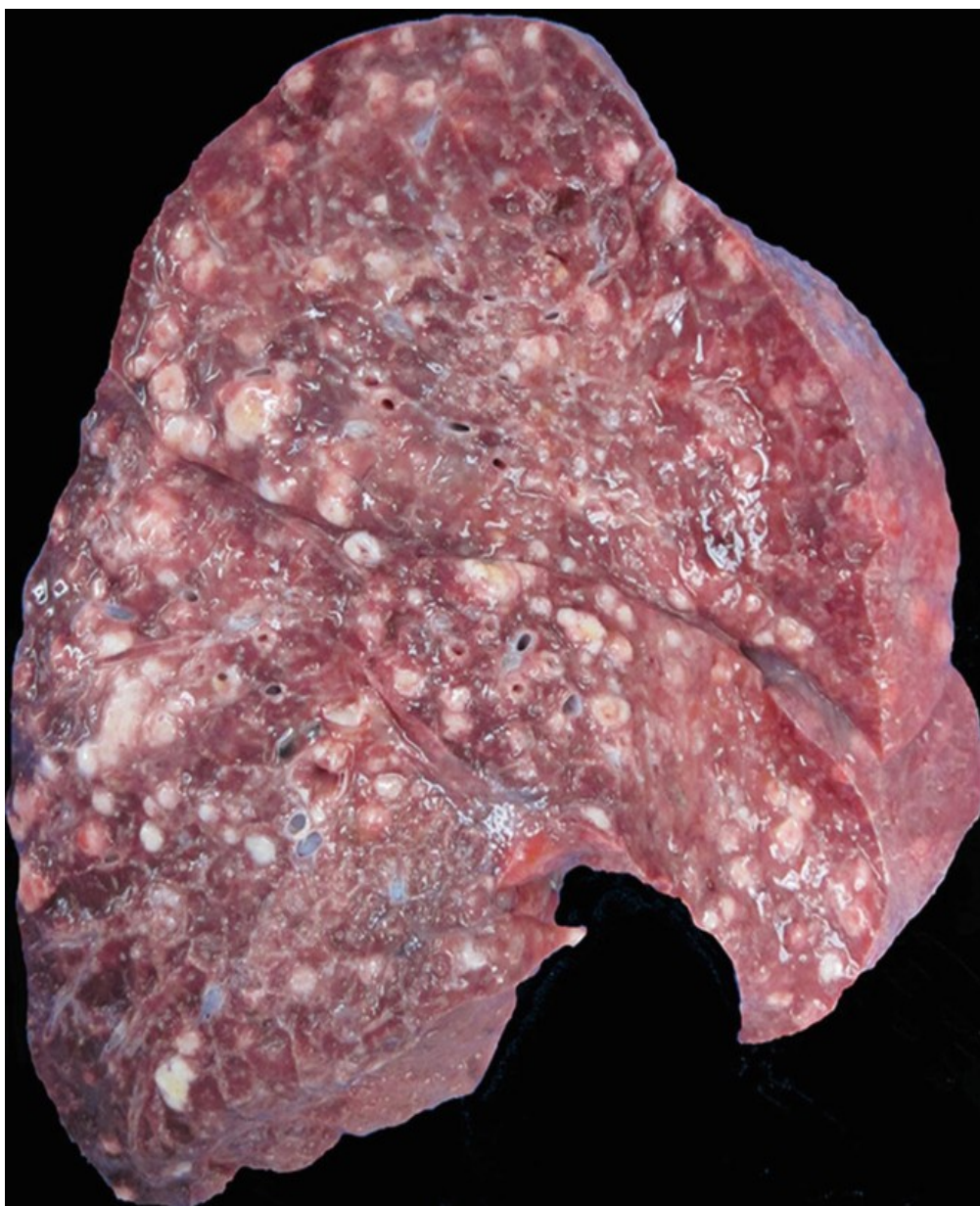


Рис.38 Множественные метастазы в легкое

Имплантационное метастазирование рака желудка

Для рака желудка характерны множественные метастазы в виде *канцероматоза* плевры, перикарда, брюшины (**рис. 39**), диафрагмы, сальника (**рис. 40**): в серозных оболочках или паренхиме расположенных рядом органов: пищеводе, печени, поджелудочной железе, селезенке, ободочной кишке, желчном пузыре.



Рис.39 Канцероматоз большого сальника



Рис.40 Канцероматоз брюшной полости (множественные метастазы по париетальной и висцеральной брюшине, асцит)

Редкое метастазирование рака желудка

Метастазы в шейку матки и матку

В клиническом примере (Протасова А.Э. с соавт., 2018) описано метастазирование перстневидно-клеточного РЖ в шейку матки, что является казуистическим случаем и требует онкологической настороженности и мультидисциплинарного подхода в диагностическом поиске и основных методах обследования пациентов [212].

Кожные метастазы

Метастазы в кожу из внутренних органов встречаются редко; метастазы в кожу при РЖ встречаются еще реже, чем метастазы в кожу из других органов.

Они ассоциируются с системным заболеванием и неблагоприятным прогнозом – медиана общей выживаемости составляет всего 6 месяцев. Кожные метастазы рака желудка обычно проявляются в виде узелков или рожеподобного поражения кожи (**рис.41**) [208, 209].



Рис.41 Кожные метастазы рака желудка

Мужчина 42 лет поступил с обширной сыпью в области левой половины грудной клетки, живота и спины, сопровождавшейся умеренным зудом и субфебрильной температурой. Высыпания возникли примерно через 13 месяцев после установления диагноза рак желудка. Первоначально сыпь была расценена как рожистое воспаление [209].

Узелковое поражение кожи встречается чаще и представлено в виде единичных или множественных очагов. Наиболее частой локализацией кожных метастазов является передняя грудная и брюшная стенки. У большинства пациентов (65%) кожные метастазы сочетаются с внекожными [208].

Метастазы во внепеченочные желчные протоки

Метастазы злокачественных опухолей во внепеченочные желчные протоки встречаются редко, а у пациентов с раком желудка – еще реже [210].

Клинический случай

Мужчина 72 лет госпитализирован с жалобами на пожелтение склер и черный стул. При КТ брюшной полости и МРХПГ выявлено утолщение стенки

дистального отдела холедоха с дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков и тромбом в воротной вене (**рис. 42а,б,в**). Выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (**рис. 42г**), биопсия дистального отдела холедоха. Гистологическое заключение – дифференцированная тубулярная аденокарцинома. При ЭГДС – по малой кривизне желудка определяется опухоль III-го типа (**рис. 42д**), гистологически – умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома [210].

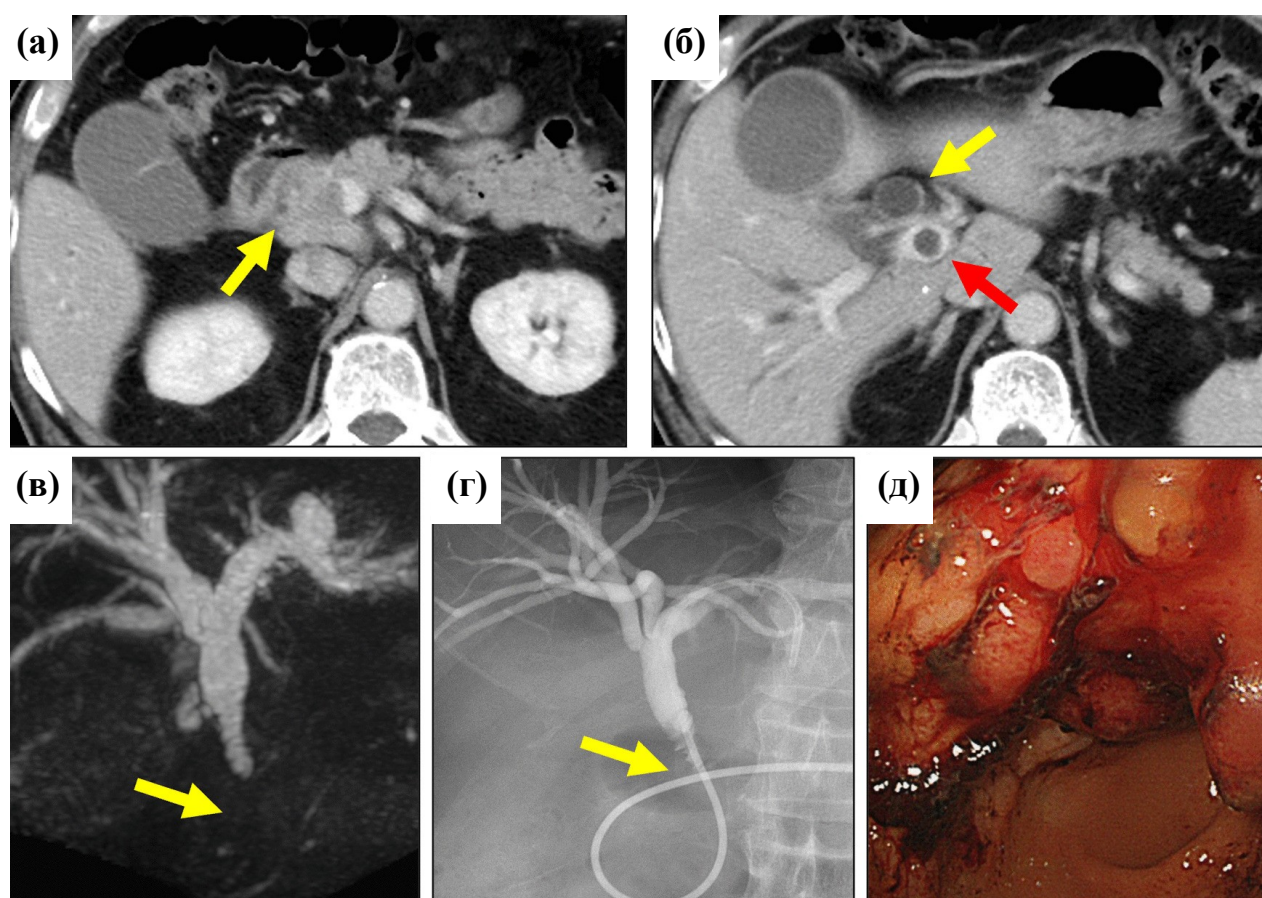


Рис.42 Результаты методов визуализации и эндоскопии

- (а) – КТ брюшной полости – утолщение стенки дистальной части холедоха (стрелка)
- (б) – дилатация утолщенной проксимальной части холедоха (желтая стрелка), опухолевый тромб в воротной вене (красная стрелка)
- (в) – МРХПГ – дефект наполнения дистальной части холедоха (стрелка) и дилатация проксимального отдела
- (г) – при холангиографии те же результаты, что и при МРХПГ. Стрелка указывает на дефект наполнения дистальной части холедоха
- (д) – ЭГДС – опухоль III-го типа по малой кривизне желудка.

Otsuka N., 2023 [210]

Метастазы в половой член

Метастазы в половой член являются крайне редкой зоной метастазирования злокачественных опухолей. Источником метастазирования чаще являются опухоли предстательной железы, мочевого пузыря, почки, яичка, толстой кишки, легкого и пр.

Для клинициста важно знать особенности проявления метастазов в половой член, чтобы своевременно проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями как опухолевой, так и неопухолевой природы со сходными проявлениями.

При метастатическом поражении полового члена, как правило, отмечают глубокое расположение метастазов в обоих кавернозных телах (в 70% случаев). Одностороннее поражение встречается намного реже. Губчатые тела и головка полового члена вовлекаются у 10% пациентов, а крайняя плоть – только у 5% пациентов. Приапизм, также называемый злокачественным приапизмом, встречается, согласно наблюдениям, в 20–53% случаев.

Кожа над опухолевыми узлами в основном бывает неизменной, смещаемой, отсутствует нарушение целостности кожных покровов. Наличие подобных симптомов и жалоб от больного требует проведения дифференциальной диагностики с некоторыми инфекционными заболеваниями, такими как туберкулез, сифилис, а также с болезнью Пейрони, незлокачественным приапизмом и первичным опухолевым процессом (рак полового члена, меланома, саркома) [211].

Метастазы в яичко

Метастатическое поражение яичек при раке желудка встречается крайне редко. В зарубежной литературе описано 15 таких случаев, а в отечественной – лишь один случай (Костромицкий Д.Н. с соавт., 2019), в котором представлено клиническое наблюдение пациента с выявленной опухолью левого яичка и местнораспространенным раком желудка. В связи с чем была выполнена

симультанная операция в объеме комбинированной гастрэктомии с резекцией поперечно-ободочной кишки и левосторонней орхофуникулэктомии.

По результатам послеоперационного морфологического и иммуногистохимического исследования был верифицирован рак желудка с метастатическим поражением яичка. В послеоперационном периоде больному проведено 6 курсов химиотерапии. По данным контрольного обследования через 9 месяцев после операции признаков прогрессирования заболевания не выявлено [212].

Метастазы в селезенку

Метастазы в паренхиме селезенки при раке желудка встречаются очень редко. По данным вскрытий, метастазирование в паренхиму селезенки наблюдалось в 0,6—7,1% случаев и, как правило, сопровождалось наличием метастазов в других органах. На рак желудка приходится почти 4,1% от всех случаев метастазирования в селезенку. Имеются лишь немногочисленные сообщения о прижизненной диагностике метастазов РЖ в селезенке, при этом у всех пациентов был распространенный опухолевый процесс с неблагоприятным прогнозом, даже в случае выполнения радикальной операции [214].

Глава 6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления рака желудка зависят от локализации опухоли в желудке, стадии заболевания, анатомического типа роста опухоли, предшествующих и сопутствующих заболеваний, осложнений, распространения процесса на соседние органы.

Ранние формы рака желудка преимущественно протекают бессимптомно, что главным образом влияет на позднюю диагностику и исход заболевания.

В зависимости от локализации опухолевого процесса можно выделить три основные формы РЖ: рак выходного отдела, рак кардиального отдела и рак большой кривизны желудка.

Клинические симптомы при раке желудка можно разделить на 2 основные группы:

Общие симптомы

- Синдром «малых признаков»:
 - Изменение общего самочувствия (слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности).
 - Немотивированное стойкое снижение аппетита.
 - Явления желудочного дискомфорта (ощущение переполнения желудка, распирания, чувство тяжести, потеря чувства удовлетворения от принятой пищи).
 - Беспричинное прогрессирующее похудание без выраженных желудочных расстройств.
 - Психическая депрессия (апатия, потеря радости жизни и отчужденность).
- Анемия.
- Температурная реакция.

Местные симптомы

Эти симптомы обусловлены локализацией, формой роста опухоли и метастазированием. Следует отметить, что местные симптомы появляются на поздних стадиях заболевания.

Выделяют следующие синдромы при раке желудка:

Болевой – боль в эпигастральной области, несвязанная с приемом пищи, практически постоянная наблюдается у 70% пациентов. Боль опоясывающего характера с иррадиацией в спину наблюдаются при прорастании опухоли в поджелудочную железу. При прорастании опухоли в диафрагму – боли схожие со стенокардией, стойкая икота.

Диспепсический – периодическое вздутие живота, частый жидкий стул. При врастании опухоли в корень брыжейки тонкой кишки (это приводит к сморщиванию кишки) или в поперечную ободочную кишку – вздутие живота, урчание в животе, задержка стула, симптомы кишечной непроходимости.

Анемический – примерно у 10% пациентов развивается желудочно-кишечное кровотечение, возникающее вследствие изъязвления и распада опухоли, при котором наблюдается бледность кожных покровов, нарастающая слабость, утомляемость, головокружение, изменение со стороны стула – мелена, рвота «кофейной гущей» или кровью. Клинические проявления обусловлены хроническими рецидивирующими кровотечениями из опухоли.

В анализах крови отмечается гипохромная анемия, которая может быть выявлена как первое проявление заболевания.

Дисфагический – по мере распространения опухоли кардии на нижний пищеводный сфинктер развиваются признаки дисфагии. В начале заболевания дисфагия возникает нерегулярно при глотании грубо-волокнуистой пищи. По мере увеличения опухоли дисфагия становится стойкой, затрудняется прохождение не только твердой, но и жидкой пищи. Дисфагия (срыгивание только что съеденной пищей и жидкостью), слюнотечение, боль за грудиной при проглатывании пищи. Рвота. Анорексия. Это приводит к относительно быстрому развитию алиментарной недостаточности, похудению вплоть до кахексии. В

основном для РЖ характерно медленное похудение, однако при развитии пилоростеноза возможна и быстрая потеря массы тела, нередко до 15–20 кг в течение 3–6 месяцев. Отмечаются гипоонкотические отеки лица, конечностей, асцит вследствие развития белково-энергетической недостаточности и анемии. Потеря массы тела наблюдается у 70–80% пациентов.

Василенко В.Х. (1959) выделил **атипичные формы клинического течения** – так называемые клинические «маски» РЖ:

Лихорадочная форма: основным симптомом заболевания является лихорадка. Температура, как правило, субфебрильная с периодическими подъемами до 39-40°C, ознобы.

Желтушная форма: проявляется иктеричностью склер и желтушностью кожных покровов вследствие гемолиза крови и токсического влияния продуктов распада опухоли на гепатоциты;

Гипогликемическая (коматозная) форма. Характеризуется спонтанной гипогликемией и развитием коматозного состояния, что характерно для опухолей, прорастающих в хвост поджелудочной железы.

Тетаническая форма: при локализации в выходном отделе желудка могут развиваться клинические признаки декомпенсированного стеноза – рвота большими массами содержимого, визуализируемая перистальтика, шум плеска, запах застойным содержимым изо рта. Эта форма опухоли может приводить к дегидратации организма, уремии, гипохлоремической азотемии. Способствует развитию электролитных нарушений и проявляется тетаническими сокращениями мышц.

Кахектическая форма: крайняя степень истощения, приводящая к тяжелым метаболическим нарушениям и нервно-психическим расстройствам;

Диспепсическая форма. Протекает с нарушениями пищеварения в виде различных видов диспепсий (понижение аппетита, анорексия, быстрое насыщение и т.д.).

Латентная форма: абсолютно скрытое течение. Первые ее признаки могут проявляться лишь в терминальной фазе.

Симптомы при прорастании опухоли в соседние органы и отдаленном метастазировании

Вследствие прорастания опухоли в диафрагму часто следует диссеминация по плевре; в результате чего может развиваться геморрагический или фиброзно-геморрагический плеврит.

Прорастание опухоли в головку поджелудочной железы или в ворота печени, а также метастазирование в эту зону способствует облитерации или сдавлению внутри- и/или внепеченочных желчных протоков, что приводит к развитию таких состояний, как асцит, механическая желтуха, портальная гипертензия.

При напряженном асците жалобы на увеличение живота в объеме, одышку, чувство распираания и тянущую боль в животе и давления на желудок, нарушение приема пищи, отрыжку, тошноту, редко рвоту, ограничение физической активности.

Клиническая картина метастатических опухолей яичников (метастазы Крукенберга) у 2/3 пациенток — это клиническая картина запущенного рака. Лишь 1/3 пациентов не предъявляет жалоб, опухоль у них диагностируется как первичное новообразование яичника со своей симптоматикой или вообще обнаруживается во время профосмотра по множеству клинических и диагностических признаков, схожих с первичными опухолями этого органа без диагностированного рака. Это вызывает ряд трудностей в их обнаружении и распознавании, обуславливая высокую частоту клинико-диагностических ошибок.

Симптоматика метастатических опухолей не отличается каким-либо постоянством. Закономерных изменений месячного цикла как правило не наблюдается. У молодых женщин относительно частым явлением можно считать задержку менструаций. По данным других авторов опухоли Крукенберга могут вызывать реакцию стромы яичников и таким образом провоцировать выработку гормонов, что приводит к вагинальным кровотечениям, изменениям менструального цикла, гирсутизму и вирилизации. Обращает на себя внимание

тот факт, что среди пациентов с метастатическими опухолями яичников преобладают лица молодого возраста.

При метастазе Шницлера пациенты могут предъявлять жалобы на запоры, тенезмы, боль в нижних отделах живота. В редких случаях (при врастании в прямую кишку и стенозом последней) – клинические симптомы механической кишечной непроходимости.

Наличие других «специфических метастазов» (Вирхова, Айриша, сестры Марии Джозеф). В 1886 году Шарль-Эмиль Труазье предположил, что супраклавикулярная лимфаденопатия является признаком не только рака желудка: *«Она встречается и при других злокачественных заболеваниях, поражающих поджелудочную железу, печень, почки, яичники и яички. Она не говорит о локализации поражения, но свидетельствует о злокачественной природе, финальной стадии этого заболевания, генерализации процесса и его неоперабельности»*. Этот признак может сочетаться с увеличением других групп лимфоузлов в других участках тела, но обычно – это единственное поражение, предсказывающее раковую кахексию и смерть через несколько месяцев после своего появления [324].

Глава 7. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Всем пациентам с подозрением на рак желудка показан тщательный сбор жалоб и анамнеза с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [1].

Большинство пациентов с РЖ предъявляют те или иные *гастритические* жалобы – на ощущение тяжести, полноты в желудке, жидкий стул, отрыжку и рвоту. Наиболее настораживающими жалобами являются снижение аппетита, боли, похудение, снижение работоспособности, депрессия, входящие в симптомокомплекс синдрома «малых признаков».

При клиническом распознавании РЖ наибольшие трудности вызывает болевой синдром, часто наблюдающийся и при язвенной болезни. При язве боли в основном отмечаются через 1,5–2 часа после приема пищи и сопровождаются изжогой, отрыжкой кислым желудочным содержимым, тошнотой, рвотой, кишечными расстройствами, кровотечениями, проявляющимися кровавой рвотой или дегтеобразным стулом. Боли язвенного генеза часто стихают после рвоты, поэтому пациенты нередко вызывают рвоту, чтобы облегчить свое состояние.

Отличительная черта «язвенных» болей – строгая их локализация на участке, равном окружности конца пальца. Локализация боли по всей эпигастральной области без точной локализации более характерна для рака желудка. Для язвенной болезни характерна иррадиация болей. Если язва расположена в желудке, особенно в его кардиальном отделе, боли могут иррадиировать за грудину и напоминать коронарные. При язве пилородуоденального отдела боли чаще иррадиируют в спину и область правого подреберья.

При раке желудка болевой анамнез значительно короче, чем при язвенной болезни (несколько недель или месяцев), не содержит указаний на характерную для язвенной болезни периодичность. Боли при начальных формах РЖ нерезкие

и не носят закономерного характера, не стихают после приема пищи, не имеют характера «голодных» болей и не связаны с сезонностью.

Боль при раке напоминает боль при гастрите с секреторной недостаточностью. Однако при гастрите боли нестойкие и сравнительно легко поддаются терапевтическому лечению. Более чем у половины пациентов с раком желудка боль отсутствует.

Пациенты с раком желудка могут предъявлять жалобы на потерю массы тела. В основном для рака желудка характерно медленное похудение, однако при развитии пилоростеноза возможна и быстрая потеря массы тела, нередко до 15 кг в течение 3–6 месяцев.

При дифференциальной диагностике РЖ и хронического гастрита следует учитывать, что у пациентов с неосложненной формой хронического гастрита общее состояние обычно не нарушается. Возможно снижение массы тела, но значительное похудение нехарактерно.

Особое внимание следует обратить на такие симптомы, как беспричинное снижение аппетита и его потеря и особенно – на отвращение к мясу. Последний симптом в сочетании с беспричинной слабостью и похудением должен всегда настораживать врача относительно рака желудка.

Рак желудка может протекать с преобладанием *кишечной* симптоматики. При этом пациенты чаще всего жалуются на запор, реже отмечается жидкий стул. Могут быть также жалобы на метеоризм, урчание, симптом «переливания жидкости» в животе [221, 222].

Большое значение при диагностике рака желудка имеет тщательно собранный анамнез. Длительность желудочного анамнеза у пациентов с РЖ может быть различной: очень короткой – от 1 до 3 месяцев или, наоборот, очень большой продолжительности – от 4–6 до 20–25 лет.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Всем пациентам с подозрением на рак желудка показано проведение тщательного физикального обследования, включая оценку общего состояния по

шкале ECOG (**приложение 1**) и оценку нутритивного статуса пациента по шкале NRS-2002 (**приложение 2**) с целью определения тактики сопроводительной терапии и программы нутритивной поддержки.

При осмотре пациентов в ранней стадии развития рака желудка изменения внешнего вида не наблюдаются. В более поздних стадиях появляется бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, особенно при анемической и кахектической формах.

При осмотре живота может быть выявлено неравномерное вздутие в верхней половине, видимые перистальтические сокращения желудка при стенозе выходного отдела желудка. Увеличение размеров живота с распластанными боковыми отделами может быть признаком асцита.

При поверхностной пальпации живота легкая ригидность мышц брюшной стенки и болезненность в эпигастральной области могут свидетельствовать о распространении опухоли за пределы желудка, о канцероматозе брюшины. Печень при пальпации может быть бугристой, ее неровный край заставляет заподозрить наличие метастазов. Для выявления отдаленных метастазов проводят пальпацию в области пупка (метастаз сестры Джозеф), в надключичных областях и между ножками грудино-ключично-сосцевидных мышц (метастаз Вирхова). Учитывая возможность ретроградного метастазирования, необходимо исследовать паховые лимфатические узлы. Для выявления метастазов в малом тазу необходимо произвести пальцевое ректальное исследование (метастаз Шницлера), а у женщин, кроме того, и влагалищное исследование (метастаз Крукенберга) [217].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эзофагогастродуоденоскопия

Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта – наиболее информативный метод исследования для диагностики РЖ, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить ее

размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования.

Всем пациентам с диагнозом рак желудка необходимо выполнять ЭГДС для определения локализации первичной опухоли в желудке и мультифокальную биопсию опухоли в 6–8 участках стандартными эндоскопическими щипцами. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат морфологического исследования, что требует повторной глубокой биопсии [1].

Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации:

Увеличительная эндоскопия (Zoom) (рис. 43) – увеличение до $\times 150$ крат. Возможности метода позволяют своевременно выявлять паранеопластические процессы и ранние формы рака полых органов пищеварительного тракта. Это делает доступным малоинвазивное, радикальное хирургическое лечение.

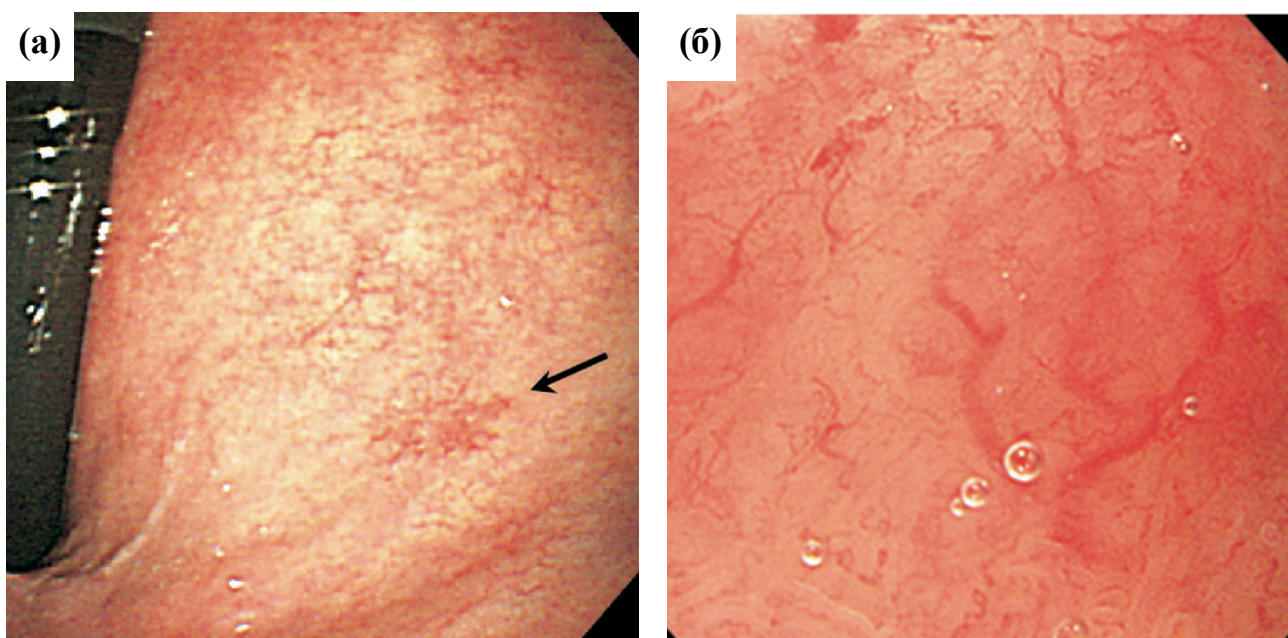


Рис.43 Zoom-эндоскопия

(а) – при обычной ЭГДС в кардиальном отделе желудка выявлено плоское гиперемированное образование слизистой оболочки до 4 мм.

(б) – при увеличении образования и фокусировке в центре участка, выявлены микрососуды, неправильной формы, размера и расположения.

Kenshi Yao, 2014 [223]

Узкоспектральная эндоскопия (NBI – narrow band imaging – узкополосное изображение) (**рис. 44**) основано на способности световых волн различной длины проникать в ткани на разную глубину, что позволяет различить малейшие изменения слизистой оболочки органов и обнаружить опухоль даже на ранних этапах.

Значительное улучшение изображения поверхностных сосудов, мышечных и других структур в толще слизистой достигается за счет применения узкополосного спектра, состоящего из двух разных по длине волн синего и зеленого света.

Человек различает лишь малую часть светового спектра в виде различных цветов, которым соответствует определенная длина волны. Когда на объект попадает свет, то в зависимости от его свойств цвета либо поглощаются, либо отражаются. Мы видим именно отраженные цвета. Белый свет обычно состоит из всех длин волн видимого света.

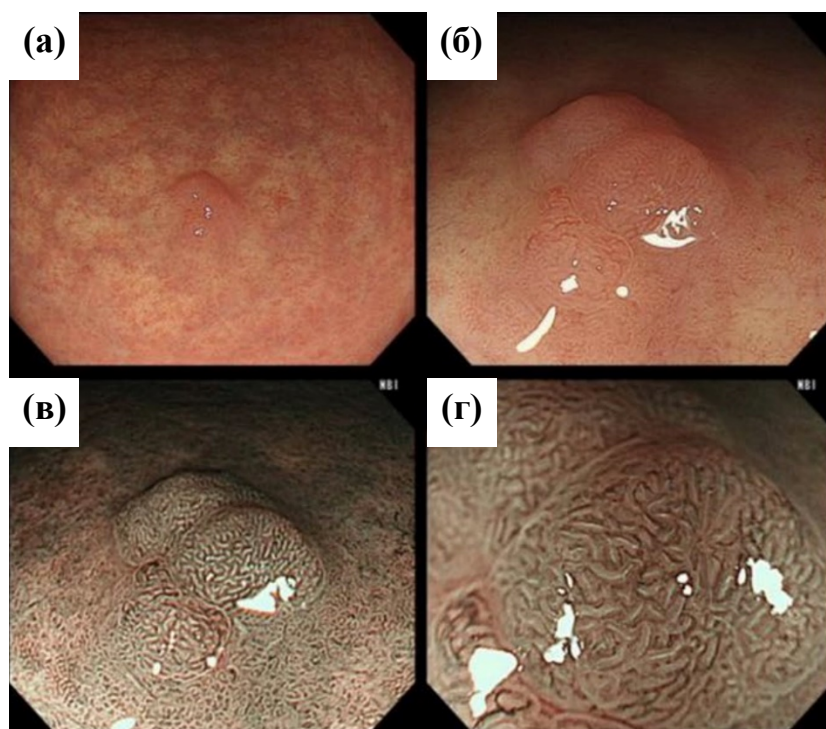


Рис.44 Обычный режим ЭГДС и режим NBI

(а) – обычное изображение в белом свете;
(б) – изображение в белом свете с увеличением;
(в, г) – изображение в режиме NBI с увеличением.
Tamura N, 2022 [224]

Во время эндоскопического исследования в режиме белого света (WLE) излучаются волны всех длин, поэтому мы наблюдаем привычную картинку в привычном цвете. При использовании узкоспектрального режима NBI свет, прежде чем достичь ткани, проходит через особый узкоспектральный

оптический фильтр. Этот фильтр пропускает свет только двух длин – синего и зеленого цветов, которые совпадают со спектром гемоглобина, содержащегося в крови.

Преимущество узкоспектрального режима NBI в том, что свет поглощается сосудами, но отражается слизистой оболочкой, поэтому эта технология позволяет достичь максимального контраста между сосудами и окружающей их слизистой оболочкой.

Синий свет в режиме NBI с длиной волны 415 нм проникает только в поверхностные слои слизистой оболочки и поглощается поверхностными капиллярами. Это помогает обнаруживать опухоли, так как они чаще всего содержат большое количество сосудов и изменяют привычный капиллярный рисунок.

Зеленый свет в режиме NBI с длиной волны 540 нм проникает глубже и поглощается кровеносными сосудами, расположенными в более глубоких слоях слизистой оболочки. Это позволяет увидеть более глубокие сосуды и наличие подозрительных очаговых образований.

Изображения с использованием узкоспектрального режима NBI получаются максимально четкими и контрастными, чем во время эндоскопии в режиме белого света.

В зависимости от разновидности оборудования существуют различные методики цифрового контрастирования в зависимости от наличия технической возможности: NBI, FICE, BLI, LCI, i-Scan-OE, VIST.

Увеличительная эндоскопия в сочетании с узкоспектральной визуализацией может быть полезна в диагностике раннего рака. Так, *определение белых сфер* (WGA – «white globe appearance», Doyama H., с соавт., 2015) [225] при эндоскопическом исследовании с увеличением и NBI (**рис. 45**) некоторые авторы расценивают как эндоскопический маркер раннего рака при дифференциальной диагностике между аденомой с дисплазией low grade [226, 227]. WGA определяется как небольшие (размером ≤ 1 мм) белые сферические образования, расположенные непосредственно под эпителием. Они

представляют собой так называемые внутрижелезистые некротические фрагменты, состоящие из расширенных опухолью протоком железы, содержащих сохранившийся эозинофильный некротический материал, определяемый при гистологическом исследовании [227].

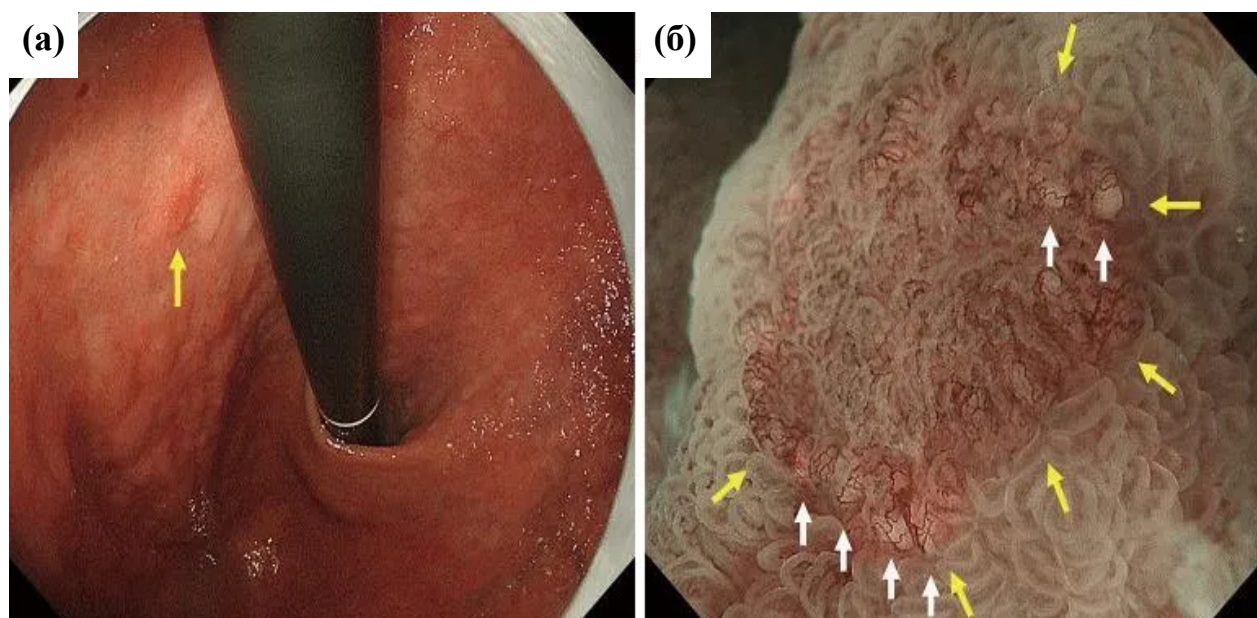


Рис.45 Определение белых сфер (WGA)

(а) – обычная эндоскопическая картина (белый свет). На задней стенке по малой кривизне в верхней части тела желудка определяется плоское образование в виде очаговой гиперемии слизистой оболочки (желтая стрелка), по краям образования видны белые пятна;

(в) – увеличительная эндоскопия в режиме NBI. Подтверждено, что белые пятна, наблюдаемые в режиме белого света, являются WGA (белые стрелки). Характерно, что они обнаруживаются в злокачественно измененной слизистой очень близко к демаркационной линии (желтые стрелки).

Miyaoka M, 2020 [227]

Сочетанное использование увеличительной эндоскопии и узкоспектрального осмотра также эффективно для диагностики кишечной метаплазии. Сравнение увеличительной эндоскопии с NBI и увеличительной эндоскопии с белым светом показало превосходство первой над второй в диагностике кишечной метаплазии [227]. При узкоспектральном осмотре характерными для кишечной метаплазии являются так называемые «голубые гребни» (LBC – light blue crest, Uedo с соавт., 2006 [228]) – **рис. 46а** и белые непрозрачные поля (WOS – white opaque substance, Yao с соавт., 2008 [229]) **рис. 46б**.

«Голубые гребни» – это тонкие светло-голубые линии на поверхности эпителия, соответствующие щеточной кайме (миковорсинкам). Признак LBC рассматривается как явление, возникающее, когда щеточная кайма поглощающей эпителиальной поверхности при ИГХ исследовании CD10-позитивной кишечной метаплазии отражает узкополосный свет с центральной длиной волны 415 нм.

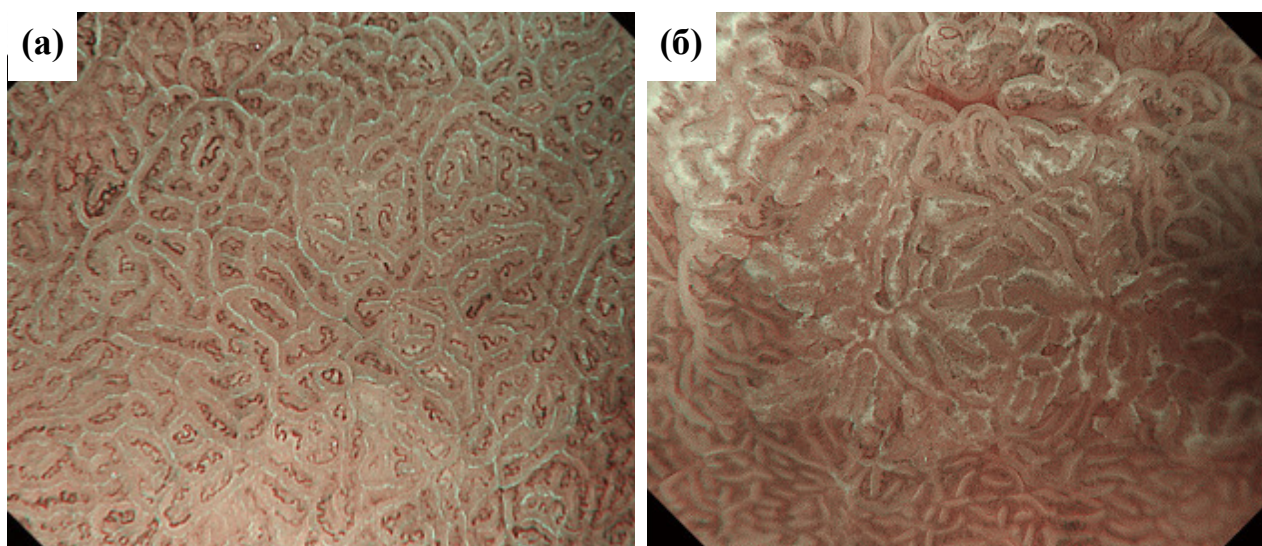


Рис.46 Сочетанное использование увеличительной эндоскопии и NBI

(а) – «голубые гребни» – LBC;

(б) – «белые непрозрачные поля» – WOS. Гистологически данное поражение представляет собой высоко дифференцированную тубулярную аденокарциному.

Miyaoka M, 2020 [227]

Признак LBC также информативен при определении границ опухоли; граница, лишенная этого признака, часто совпадает с границей опухоли (**рис.47**).

«Белые непрозрачные поля» (или симптом белой непрозрачной субстанции) – это обнаруживаемые в отраженном свете микроскопические липидные капли, накапливающиеся в межвазальном пространстве слизистой оболочки желудка при кишечной метаплазии, что установлено иммуногистохимическим методом [230].

Кроме того, сообщалось, что WOS-позитивные эпителиальные опухоли желудка имеют муцинозное строение с некоторым кишечным фенотипом и что WOS является индикатором дифференцированного рака, поскольку в недифференцированном раке WOS отсутствует (**рис.48**) [227].

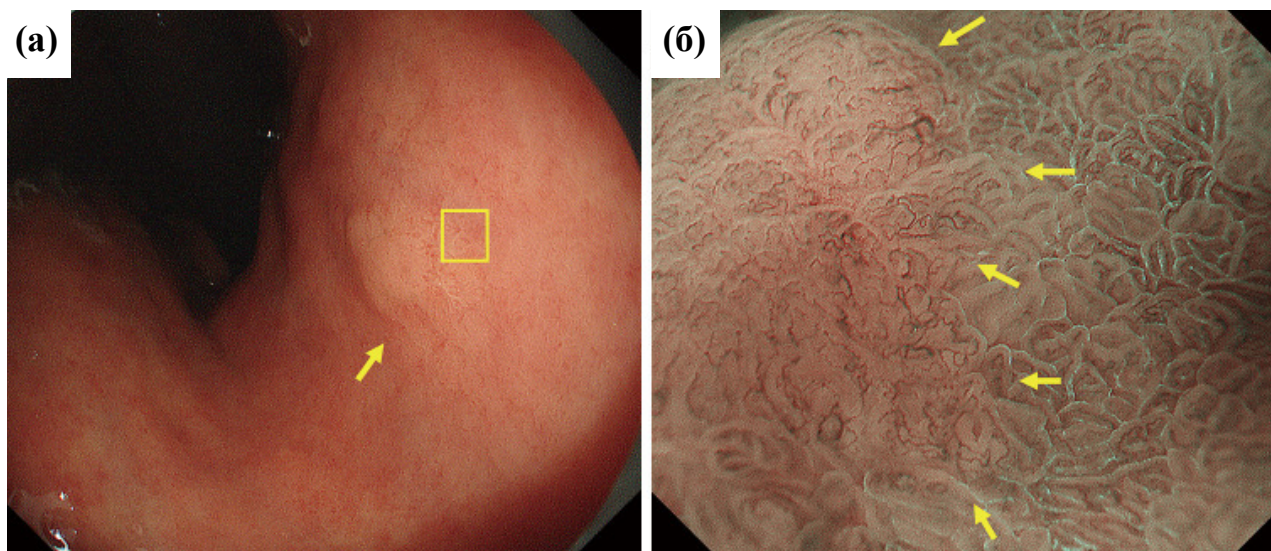


Рис.47 Использование LBC для определения границ опухоли

(а) – обычная эндоскопическая картина (белый свет). По малой кривизне в теле желудка определяется обесцвеченное, плоско-приподнятое образование (желтая стрелка);
 (б) – увеличительная эндоскопия в режиме NBI [наибольшее увеличение в желтом квадрате на рис. (а)]. Вокруг образования имеется LBC-позитивная кишечная метаплазия, а линия прекращения LBC совпадает с границей опухоли (желтые стрелки). Гистологически опухоль представляет собой низкодифференцированную тубулярную аденому.

Miyaoka M, 2020 [227]

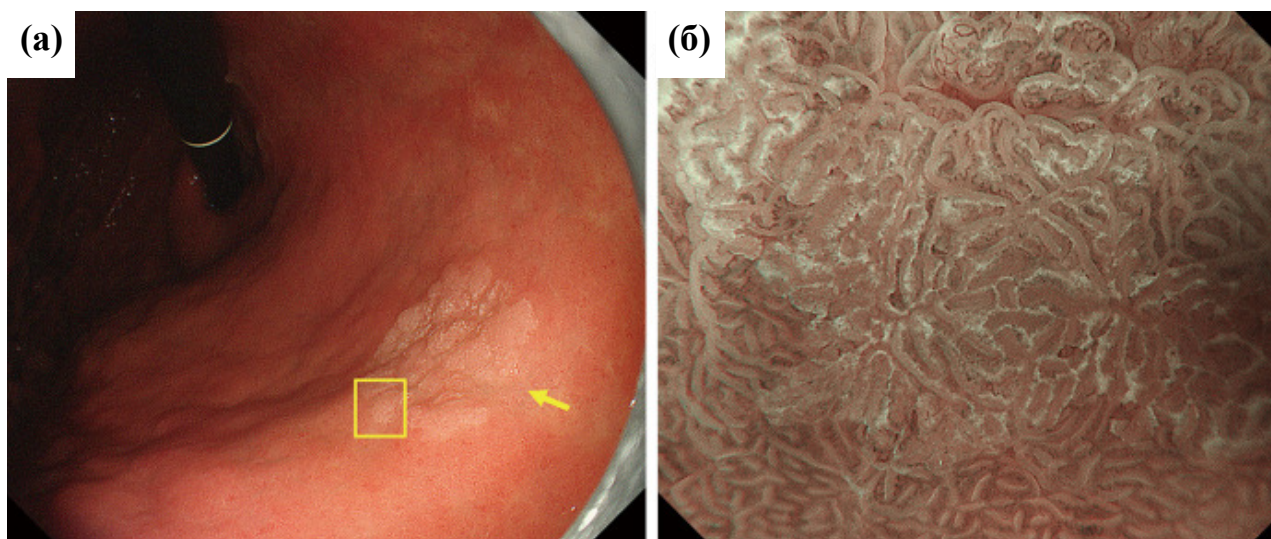


Рис.48 Высокодифференцированная аденокарцинома с неравномерной WOS

(а) – обычная эндоскопическая картина (белый свет). По малой кривизне в нижней части тела желудка определяется обесцвеченное, приподнятое образование (желтая стрелка);
 (б) – увеличительная эндоскопия в режиме NBI [наибольшее увеличение в желтом квадрате на рис. (а)]. WOS внутри границ образования имеет неоднородную конфигурацию, несимметричное распределение и неравномерное расположение, что позволяет судить о нерегулярной WOS, что свидетельствует в пользу рака.
 Гистологически опухоль представляет собой высокодифференцированную аденокарциному.

Miyaoka M, 2020 [227]

Паттерн сосудов внутри эпителиального кольца (VEC – vessels within epithelial circle pattern, Kanemitsu с соавт., 2014 [231]). Известно, что папиллярная аденокарцинома имеет более высокую степень злокачественности по сравнению с тубулярной аденокарциномой. Однако с помощью обычной эндоскопии диагностировать папиллярную аденокарциному не удавалось.

Kanemitsu с соавт. (2014) изучали ранний рак желудка с помощью увеличительной эндоскопии и обратили внимание на то, что под поверхностным эпителием промежуточной части, окруженной кольцевым краевым эпителием крипт, присутствовали кровеносные сосуды. Они назвали это «*паттерном сосудов внутри эпителиального кольца*» и сообщили, что такой паттерн характерен для дифференцированного рака, гистологически имеющего папиллярное строение (**рис. 49**). Кроме того, они сообщили о сосуществовании недифференцированного рака и/или подслизистой инвазии примерно в четверти резецированных гистологических образцов раннего рака желудка с VEC-паттерном и предположили, что VEC-паттерн, наблюдаемый при

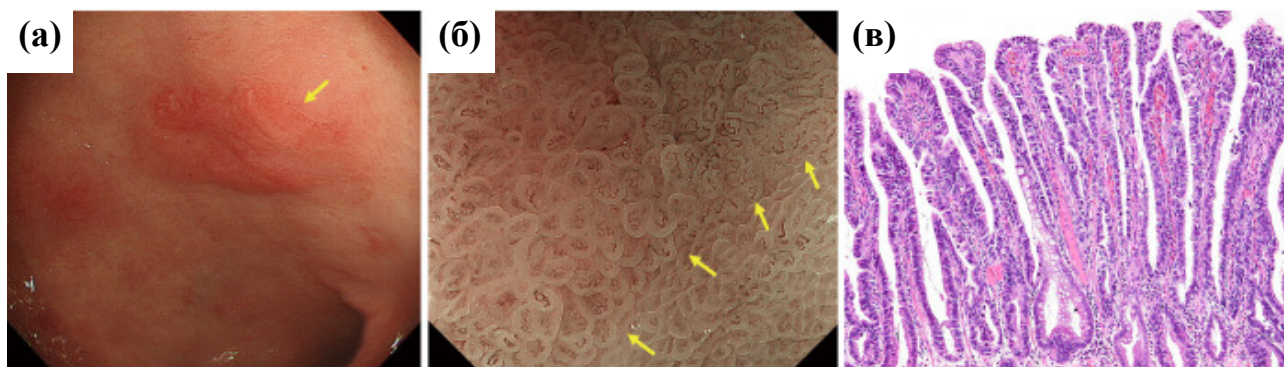


Рис.49 Паттерн VEC

(а) – обычная эндоскопическая картина (белый свет) раннего рака желудка (тип 0-IIa). По малой кривизне антрального отдела желудка определяется поверхностное приподнятое образование (желтая стрелка);

(б) – увеличительная эндоскопия в режиме NBI. В пределах границ образования определяется рисунок VEC. Неравномерный микрососудистый рисунок наблюдается в кольцевом промежуточном пространстве между криптами, выстланной круглым краевым эпителием крипт.

(в) – гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 40$). Хорошо дифференцированная экзофитная карцинома с удлиненными пальцевидными отростками, выстланными цилиндрическими или кубовидными клетками, поддерживаемыми фиброваскулярным соединительнотканым ядром.

Kanemitsu, 2014 [231]

увеличительной эндоскопии, может быть полезным маркером для прогнозирования высокой степени злокачественности до операции.

Хромозэндоскопия. Методика проведения хромозэндоскопии заключается в распылении красителя (чаще 1% индигокармин) на слизистую оболочку исследуемого органа через катетер при проведении эндоскопического исследования (рис. 50). Контраст, заполняя мельчайшие бороздки и щели, улучшает визуализацию поверхности и границ поражения, а также структуру слизистой. Небольшие очаги поражения при этом становятся более заметными, за счет контраста между розово-красным цветом слизистой оболочки и синим цветом индигокармина. Это позволяет прицельно провести биопсию из измененного участка.

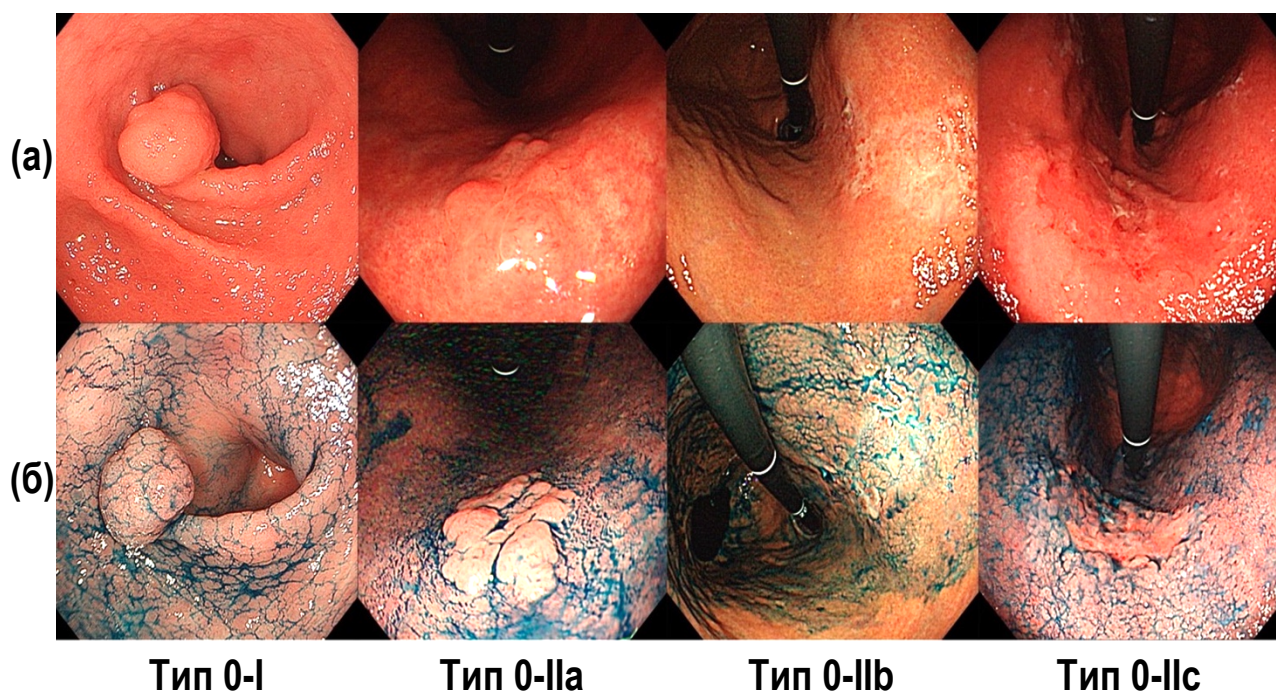


Рис.50 Хромозэндоскопия

(а) –различные типы раннего рака в режиме «белого света»

(б) – эти же образования при хромозэндоскопии

Fujiyoshi, M.R.A., 2022 [191]

Флуоресцентная диагностика — метод определения наличия и локализации злокачественных образований, основанный на избирательном накоплении в них заранее введенного в организм фотосенсибилизатора с последующей регистрацией флуоресценции при световом возбуждении. За 2–3

дня до проведения флуоресцентной эндоскопии внутривенно вводится 4,5 мг бевацизумаба-800CW. Слизистую оболочку освещают светом с короткой длиной волны. Свет возбуждает некоторые эндогенные молекулы, которые и испускают флюоресцирующий свет (рис. 51). Эта технология способна улучшить обнаружение раннего рака по различной степени интенсивности флюоресценции, ее цвету, в сравнении с окружающей неповрежденной тканью.

Существенным недостатком этой технологии является высокий процент выявления ложноположительных поражений, но при сочетании с NBI он снижается.

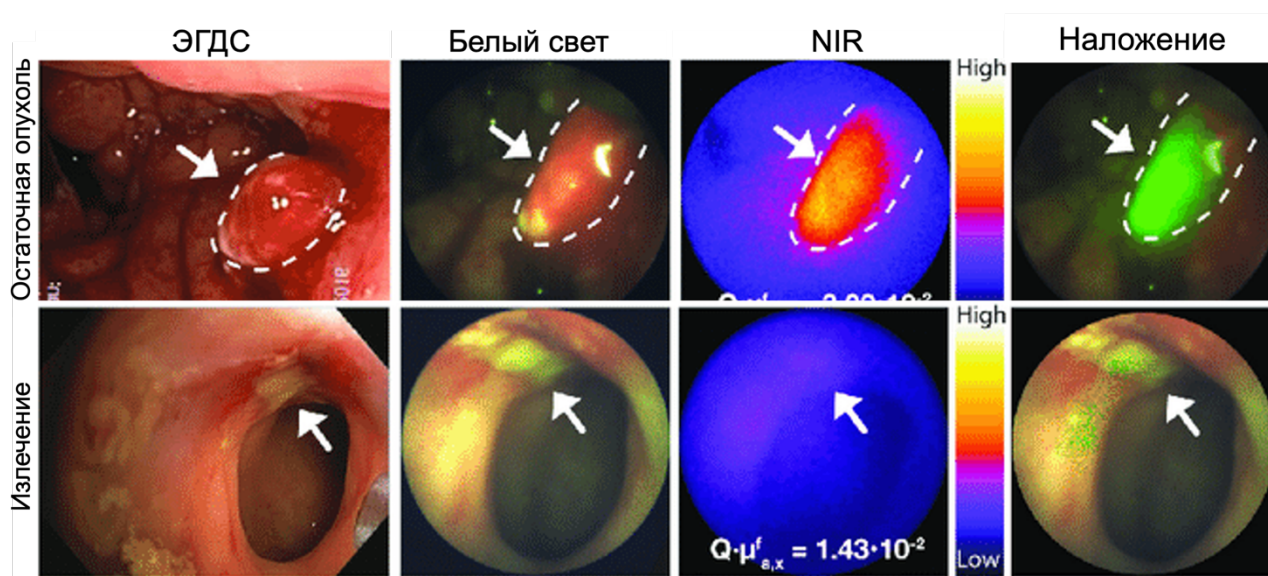
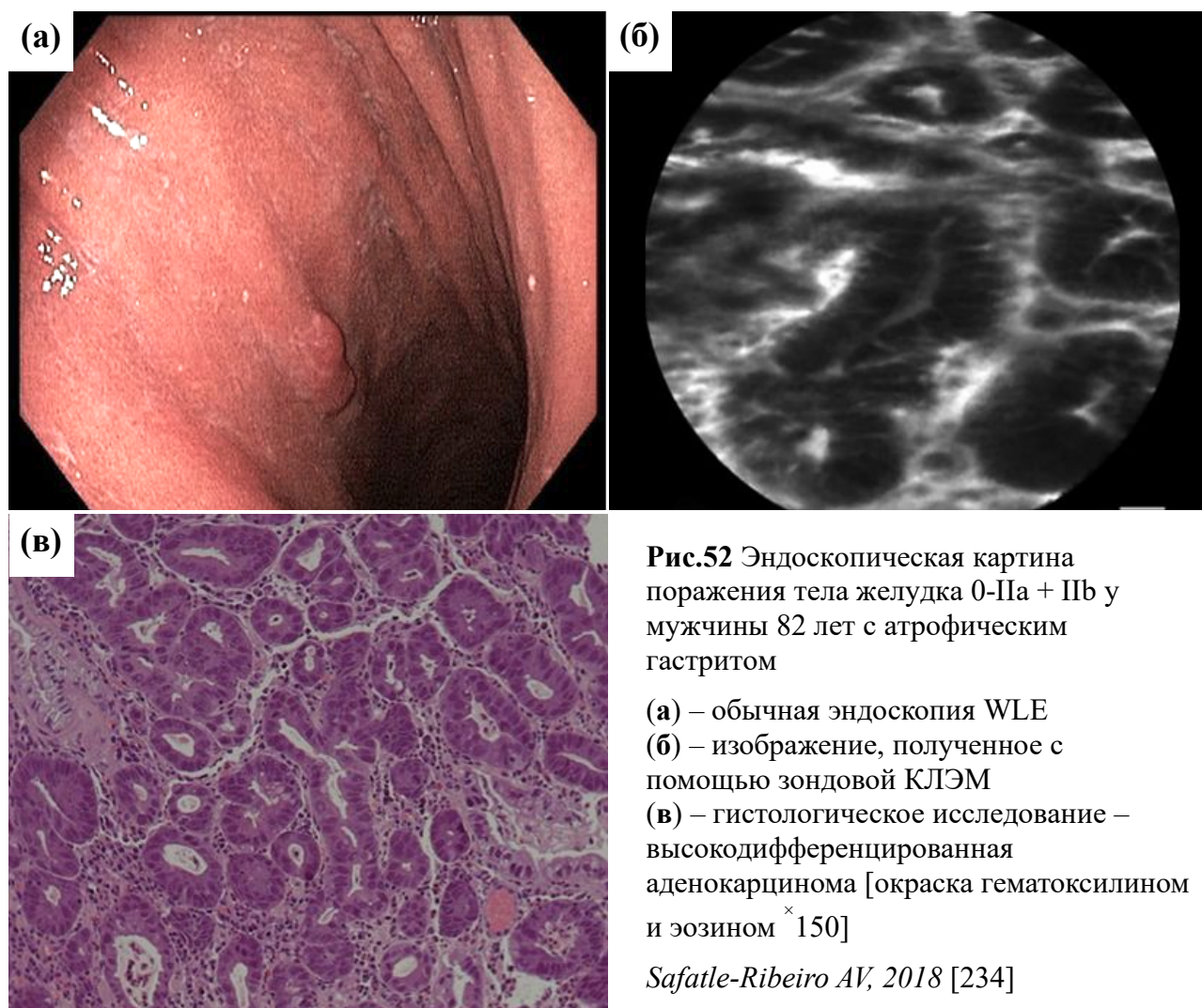


Рис.51 Флуорисцентная диагностика
NIR – флуоресцентная навигация в ближнем инфракрасном спектре
Tjalma Jolien (2019) [232]

Конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) – диагностическая эндоскопическая методика, разработанная для получения гистологического диагноза желудочно-кишечных заболеваний в режиме реального времени, позволяющая прижизненно оценить изменения слизистой оболочки на микроскопическом уровне (рис. 52).

КЛЭМ обеспечивает микроскопическую визуализацию слизистой оболочки во время эндоскопии с увеличением в 1000 раз, что позволяет врачам-эндоскопистам получать микроскопический анализ во время гастроскопии. Это

приводит к оптимизированной диагностике изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, таких как атрофия слизистой оболочки желудка, эпителиальная неоплазия, кишечная метаплазия и может ограничить ошибку выборки нецелевых биопсий [233].



Для визуализации гистологической структуры пищеварительного тракта и получения высококонтрастных снимков во время проведения КЛЭМ необходимо использовать средства, обладающие свойством флуоресценции. При исследовании слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта вводят 5мл 10% флуоресцеин натрия внутривенно, а для снижения перистальтики некоторые авторы предлагают использовать снижающий активность перистальтики препарат — гиосцин бутилбромид в дозировке 2 таблетки (20 мг) за 40 мин до обследования.

Следует помнить, что конфокальные изображения не похожи на гистологические препараты, поскольку они имеют горизонтальную ориентацию срезов. Гистологические препараты не похожи на конфокальное изображение, полученное во время исследования, так как при КЛЭМ нельзя увидеть одновременно структуру как подслизистого, так и слизистого слоя.

КЛЭМ способна отображать только небольшое поле слизистой оболочки, поэтому ее следует дополнять другими передовыми методами визуализации, чтобы идентифицировать подозрительные области, которые нуждаются в эндомикроскопической оценке. КЛЭМ можно использовать для эндоскопической оценки, точной оценки степени поражения и руководства к эндоскопическому лечению. КЛЭМ не помогает в оценке глубины инвазии ранних опухолевых очагов или в эндоскопическом наблюдении за больным после абляции или резекции слизистой оболочки. Несмотря на это КЛЭМ позволяет установить особенности архитектоники и структуры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и с высокой точностью прижизненно выявляет различные изменения на ранних стадиях трансформации [233].

Также КЛЭМ эффективна для наблюдения за пациентами с высоким риском, имеющие неопластические поражения желудка. Выполнение КЛЭМ может влиять на тактику ведения пациентов с изменениями слизистой оболочки желудка, определяя показания к биопсии и эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR). Таким образом, КЛЭМ может способствовать ранней диагностике рака желудка и оказывать влияние на лечебную тактику [234].

Эндоцитоскопия является одним из наиболее новых методов эндоскопической диагностики, обеспечивающим исследование слизистой оболочки полых органов желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и ряда других полых органов с увеличением до 1150 раз, что позволяет оценивать ее тканевую и клеточную структуру непосредственно в процессе эндоскопического исследования.

МНИОИ им. П.А. Герцена совместно с компанией Olympus® (EndoCyto) в 2020 была предложена следующая классификация эндоцитоскопической картины (рис. 53).

	Тип EC1a Эндоцитоскопическая картина: Ядра клеток не окрасились, метиленовый синий накопился в ямках и бороздах Соответствующее патологическое состояние: без патологии, хронический неатрофический гастрит, хронический атрофический		Тип EC1h Эндоцитоскопическая картина: В слизи визуализирован H. Pylori – резко гиперхромные мелкие смещающиеся овоидной и вытянутой формы объекты Соответствующее патологическое состояние: Контаминация Helicobacter pylori
	Тип EC2 Эндоцитоскопическая картина: Удлиненные гиперхромные ядра эпителиоцитов, формирующие контуры сосочков, в ряде случаев – с неокрашенными бокаловидными клетками Соответствующее патологическое состояние: Неполная кишечная метаплазия		Тип EC2a Эндоцитоскопическая картина: Признаки EC2 + наличие щеточной каемки у эпителиоцитов, расположенных в ряд и большее количество бокаловидных клеток Соответствующее патологическое состояние: Полная кишечная метаплазия
	Тип EC3a Эндоцитоскопическая картина: Удлиненные гиперхромные ядра эпителиоцитов, формирующие контуры сосочков, в ряде случаев – с неокрашенными бокаловидными клетками Соответствующее патологическое состояние: Неполная кишечная метаплазия		Тип EC3b Эндоцитоскопическая картина: Веретенообразные ядра клеток с незначительным полиморфизмом, изменением полярности, формирующие контуры желез Соответствующее патологическое состояние: Аденома желудка
	Тип EC4a Эндоцитоскопическая картина: Ядра клеток кубической формы, с потерей полярности, формирующие контуры желез Соответствующее патологическое состояние: Интраэпителиальная неоплазия высокой степени (тяжелая дисплазия)		Тип EC4b Эндоцитоскопическая картина: Хаотично расположенные увеличенные кубической или неправильной формы гиперхромные ядра опухолевых клеток Соответствующее патологическое состояние: Высокодифференцированная аденокарцинома
	Тип EC4c Эндоцитоскопическая картина: Увеличенные полиморфные ядра опухолевых клеток формирующие плотные скопления, имеются участки детрита Соответствующее патологическое состояние: Умеренно-дифференцированная аденокарцинома		Тип EC4d Эндоцитоскопическая картина: Резко увеличенные полиморфные ядра опухолевых клеток формирующие отдельные конгломераты, в ряде случаев, визуализируется цитоплазматическое гало Соответствующее патологическое состояние: Низкодифференцированная аденокарцинома
	Тип EC4s Эндоцитоскопическая картина: Резко увеличенные гиперхромные ядра опухолевых клеток, имеющие полукруглую форму, лежащие хаотично на значительном расстоянии друг от друга Соответствующее патологическое состояние: Перстневидноклеточный рак		Тип EC4r Эндоцитоскопическая картина: Мелкие округлые и полиморфные ядра опухолевых клеток, формирующие «пальцевидные» структуры Соответствующее патологическое состояние: Папиллярная аденокарцинома
	Тип EC4m Эндоцитоскопическая картина: Единичные полиморфные ядра опухолевых клеток, лежащие между окрашенных волокнистых структур, неокрашенные округлые депозиты муцина Соответствующее патологическое состояние: Муцинозная аденокарцинома		

Рис.53 Эндоцитоскопическая классификация (EndoCyto)

Olympus, МНИОИ им. П.А. Герцена 2020 [235]

Ядра клеток окрашивают соответствующим красителем. Затем линзу объектива подводят к слизистой оболочке для проведения осмотра клеток поверхностного слоя.

Свет, излучаемый из дистального конца эндоскопа, направляется к клеткам и частично отражается в виде рассеянного освещения, облегчая цитологический осмотр поверхностного слоя слизистой оболочки.

Данный метод, наряду с конфокальной лазерной эндомикроскопией, можно считать прижизненным морфологическим исследованием «оптической биопсией». Осмотр клеток и ядер *in vivo* открывает новые возможности для диагностической эндоскопии.

Эндосонография

С целью определения дистальной и проксимальной границы опухоли, категории T и N пациентам с раком желудка рекомендовано ЭГДС дополнить эндосонографией [1].

Эндосонография (ЭУС, ЭндоУЗИ, **рис. 54**) – комбинированное исследование, при котором ультразвуковой датчик с помощью эндоскопа вводится в полость пищевода, желудка или кишечника с целью получить более четкие изображения глубоко расположенных органов. Может сочетаться с доплерографией для оценки кровотока в сосудах, а также с тонкоигольной аспирационной биопсией. Эндосонография, выполняемая до начала лечения, позволяет определить глубину инвазии опухоли (T-стадия) и наличие патологически измененных или увеличенных вовлеченных лимфоузлов (N-стадия), также прорастание опухоли в соседние структуры.

Пациентам с «ранним» РЖ (T1N0–3M0) рекомендуется выполнять эндосонографию желудка в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (ESD).

Данный метод имеет особое значение при «раннем» РЖ (сTcis–T1aN0M0), когда точное определение глубины инвазии и распространенности процесса, позволяет планировать органосохранное лечение (эндоскопическая резекция) [1].

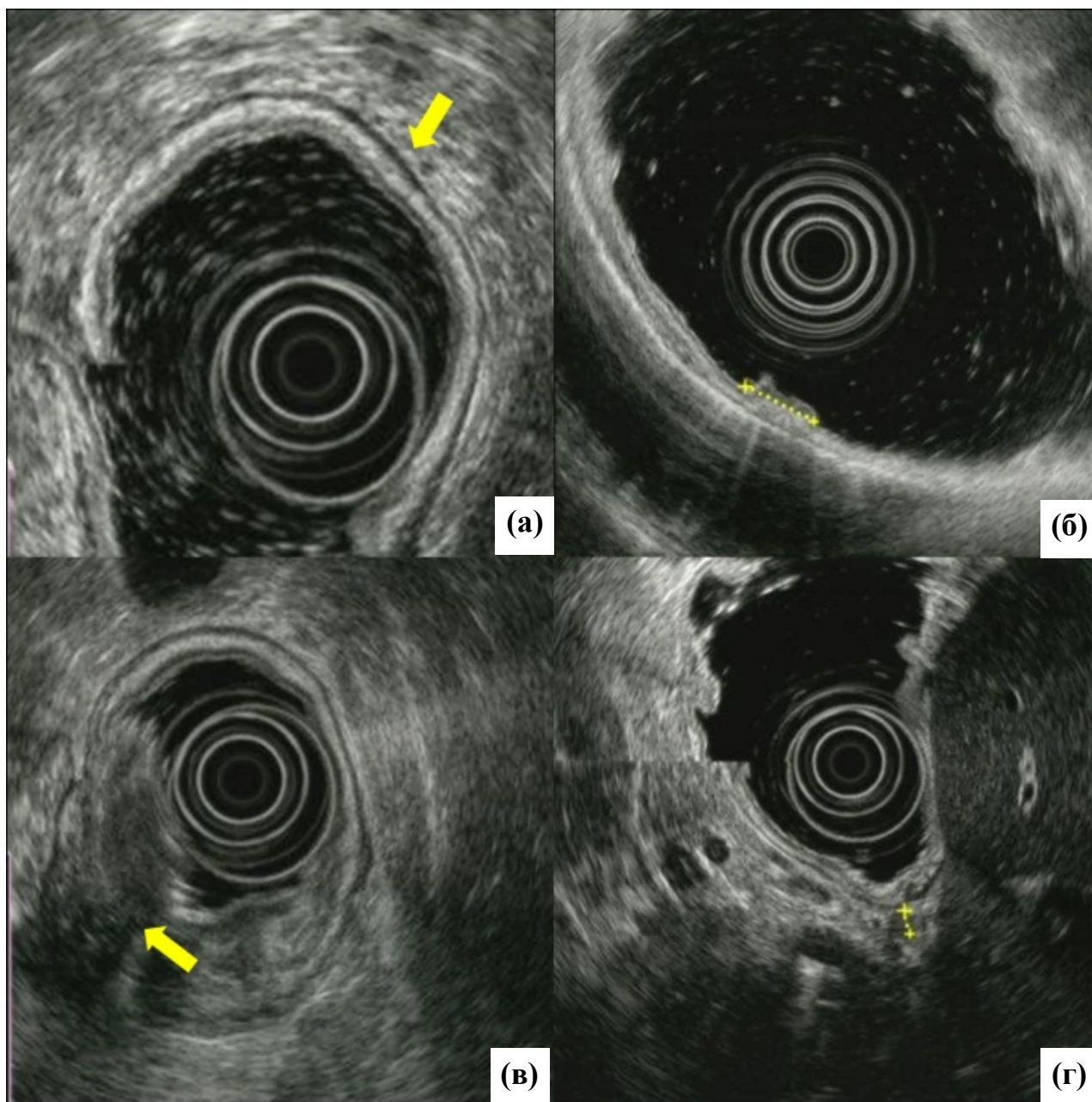


Рис.54 Эндосонография

- (а) – ЭХО-картина неизмененных слоев стенки желудка. Хорошо определяется пятислойная эхоструктура (стрелка)
- (б) – опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки (T1a). Видна очаговая зона утолщения, ограниченная слоями 1 и 2 (пунктирная линия)
- (в) – опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры (T3). Опухоль охватывает все слои и выходит за пределы наружного слоя желудочной стенки (стрелка)
- (г) – метастатический лимфатический узел – N (пунктирная линия)
- Lee, H.H 2012 [236]*

Эндосонография позволяет:

- визуализировать 5 слоев неизменной стенки желудка (**рис. 54а**);
- дифференцировать подслизистую опухоль желудка или пищевода от сдавления извне;
- определить протяженность поражения, инфильтрацию отдельных слоев (**рис. 54б**);
- при раннем раке желудка позволяет с вероятностью до 80% установить глубину инвазии в пределах слизисто-подслизистого слоя (категория Т) (**рис. 54б,в**);
- оценить состояние перигастральных лимфатических узлов (категория N) (**рис. 54г**);
- выявить инвазию в соседние органы, крупные сосуды.

Рентгенография

При распространении опухоли на пищевод и/или двенадцатиперстную кишку для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза рекомендуется выполнять рентгеноскопию пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (**рис. 55**).

Полипозиционное рентгеноконтрастное исследование позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность и протяженность стеноза, что может быть полезно при планировании оперативного вмешательства, а также выбора хирургического доступа. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном раке желудка, когда из-за подслизистого роста результаты биопсии могут быть отрицательными.

Выполнение рентгенографии при *раннем раке желудка нецелесообразно* ввиду низкой информативности [1].

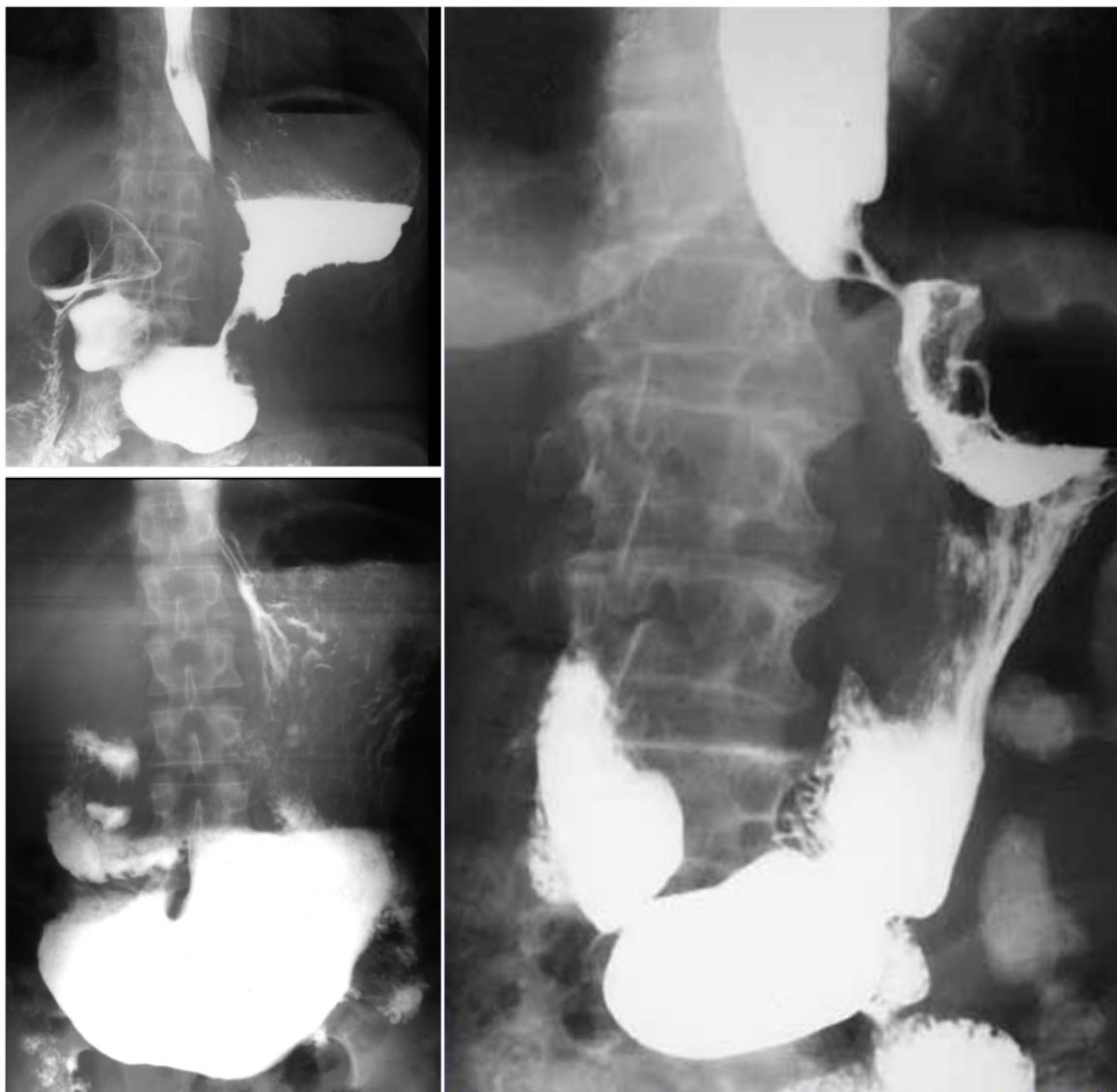


Рис.55 Рентгенографическая картина рака желудка

Ультразвуковое исследование

Всем пациентам с диагнозом рак желудка с целью первичной оценки распространенности опухоли рекомендуется выполнять УЗИ надключичных зон и при невозможности своевременного выполнения КТ/МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [1].

Трансабдоминальное УЗИ позволяет выявлять метастатическое поражение печени (**рис. 56а**), увеличение перигастральных и забрюшинных лимфатических узлов, яичников (**рис. 56б**), асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур. Достоинствами метода является неинвазивный характер, простота и доступность исследования, а основные

недостатки – влияние субъективных и объективных факторов на точность получаемых сведений (особенности телосложения пациента, подготовленность к исследованию, технические характеристики аппаратуры и опыт врача).

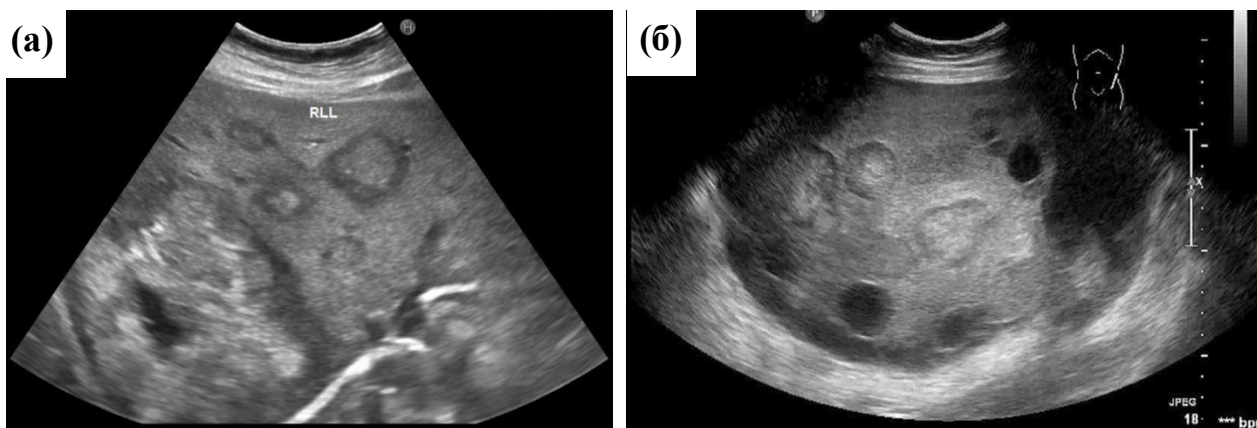


Рис.56 Ультразвуковая диагностика (УЗ-грамма)

(а) – метастазы в печень. Множественные гипо- и гиперэхогенные образования в печени, максимальный диаметр которых достигает 12,5 см [237]

(б) – метастазы в яичник. В солидной структуре определяются множественные гиперэхогенные узелки. Множественные кисты неодинакового размера формируют кистозную часть, некоторые из них повышенной эхогенности

Zhang J., 2014 [238]

С целью оценки распространенности опухолевого процесса при планировании специфического противоопухолевого лечения всем пациентам с диагнозом рак желудка рекомендуется выполнение УЗИ лимфатических узлов шеи для оценки их статуса [1].

Компьютерная томография

Для оценки распространенности опухолевого процесса и планирования лечения всем пациентам с диагнозом рак желудка рекомендуется выполнять КТ брюшной полости (**рис. 57а**), малого таза (**рис. 57б**) и грудной клетки (**рис. 57в**) с внутривенным и пероральным контрастированием [1].

КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при раке желудка в большинстве развитых стран. На практике, при невозможности своевременного выполнения КТ или МРТ, эти исследования

частично могут быть заменены УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенографией грудной клетки в двух проекциях. Такой подход применим у пациентов, у которых выявление метастазов не оказывает существенного влияния на клиническую картину, например, у пациентов с отдаленными метастазами, проходящих паллиативную химиотерапию для оценки динамики заболевания [1].

Позитронно-эмиссионная томография

При подозрении на метастатическое поражение по данным КТ или МРТ *в случаях, когда их подтверждение может принципиально изменить тактику лечения* рекомендуется выполнить позитронно-эмиссионную томографию, ассоциированную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (**рис. 58**) – с целью подтверждения М1 и определения показаний к хирургическому лечению или ХЛТ [1].

ПЭТ/КТ — эффективный и современный метод диагностики онкологических заболеваний. Метод сочетает возможности позитронно-эмиссионной и компьютерной томографий и позволяет с высокой долей уверенности установить наличие злокачественного образования. Для выявления патологических клеток применяются различные радиофармпрепараты. Самый распространенный – 18-ФДГ.

18-ФДГ – это аналог обычной глюкозы, у которой один из атомов углерода заменен на радиоактивный фтор-18. Применяется в подавляющем большинстве случаев.

Фтордезоксиглюкоза используется для диагностики, оценки и наблюдения:

- опухолей молочных желез;
- рака пищевода, желудка;
- рака легких;
- лимфомы;
- опухолей головы и шеи;

- меланомы;
- и ряда других заболеваний.

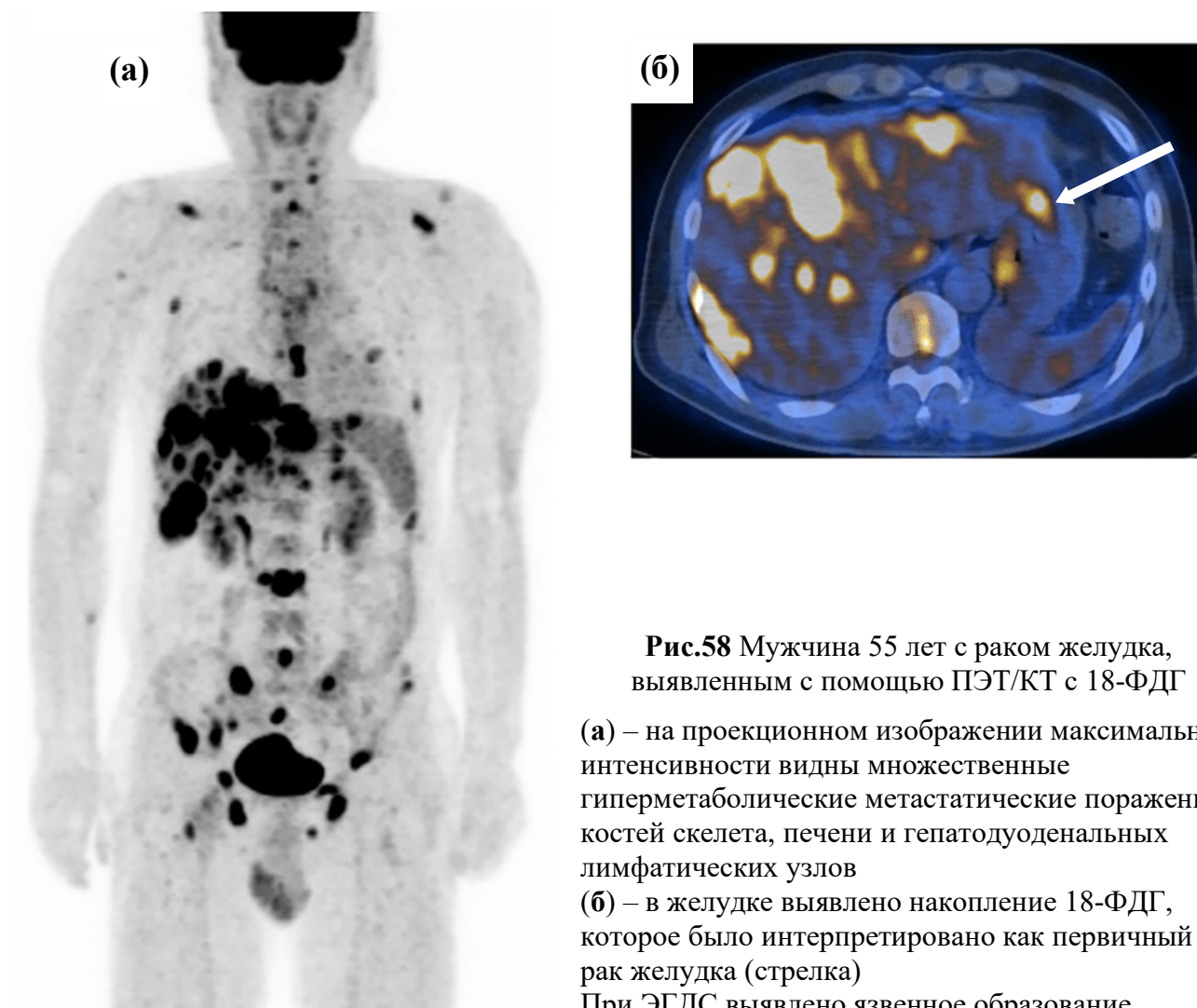


Рис.58 Мужчина 55 лет с раком желудка, выявленным с помощью ПЭТ/КТ с 18-ФДГ

(а) – на проекционном изображении максимальной интенсивности видны множественные гиперметаболические метастатические поражения костей скелета, печени и гепатодуоденальных лимфатических узлов

(б) – в желудке выявлено накопление 18-ФДГ, которое было интерпретировано как первичный рак желудка (стрелка)

При ЭГДС выявлено язвенное образование желудка размером до 3 см. При гистологическом исследовании аденокарцинома желудка

Park Soo, 2018 [242]

Клетки опухоли интенсивнее остальных поглощают глюкозу, таким образом глюкоза, помеченная изотопами, накапливается в опухоли и это позволяет при помощи ПЭТ-сканера зарегистрировать участки накопления препарата.

Выбор радиоактивного маркера зависит от того, какую область нужно исследовать, и какую патологию нужно определить. При ПЭТ/КТ-диагностике также применяются:

- **холин** (для оценки, эффективности лечения и диагностики рака предстательной железы, опухоли печени и головного мозга);
- **метионин** (высокоточный метод диагностики опухолей головного мозга);
- **тирозин** (эффективен при первичной диагностике опухолей и оценке проведения лечения);
- **галлий-68** (позволяет диагностировать любую стадию рака предстательной железы).

Перечисленные радиофармпрепараты – это функциональные аналоги естественных метаболитов. Излучение, исходящее от радиоизотопов, регистрируется ПЭТ-сканером. После обработки данных с помощью компьютерной программы на мониторе появляются графические изображения с хорошо просматриваемыми пораженными тканями.

В минимальных дозах радиофармпрепараты безопасны для человека. Период полураспада маркеров очень короткий, поэтому при исследованиях их можно использовать многократно.

Диагностика основана на оценке скорости обмена веществ клеток на молекулярном уровне, поэтому позволяет выявить злокачественную опухоль размером от 4–5 мм. Опухоли меньших размеров разрешающие способности современных ПЭТ/КТ-сканеров выявить пока не позволяют.

Диагностическая лапароскопия

Диагностическая лапароскопия – наиболее точный метод предоперационной диагностики перитонеальной диссеминации. Она также позволяет определить локализацию и распространение первичной опухоли на серозную оболочку (**рис. 59**). Рекомендуется ее проведение пациентам с раком желудка IV–III стадии. Диагностическая лапароскопия должна сопровождаться забором материала для патологоанатомического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования – определения свободных опухолевых клеток в лаваже, наличие которых является

значимым предиктором ухудшения выживаемости. В связи с чем выявление опухолевых клеток в смыве из брюшной полости расценивается как M1 (отделенное метастазирование) и требует соответствующего лечения [1]. Лаваж следует проводить в правом и левом верхних квадрантах [254]. В некоторых новых исследованиях описано дополнительные исследования на геномном уровне, но они не являются рутинными [252, 253].

Диагностическая лапароскопия – наиболее информативный метод оценки эффективности химиотерапии при перитонеальной диссеминации опухоли. Процедура обязательна также при тотальном и субтотальном поражении желудка. В ретроспективном анализе данных Medicare за период с 1998 по 2005 год было показано, что только 7,9 % пациентам, перенесшим операцию по поводу рака желудка, проводилась предварительная «стадирующая» лапароскопия [244]. В настоящее время это является обязательным условием.

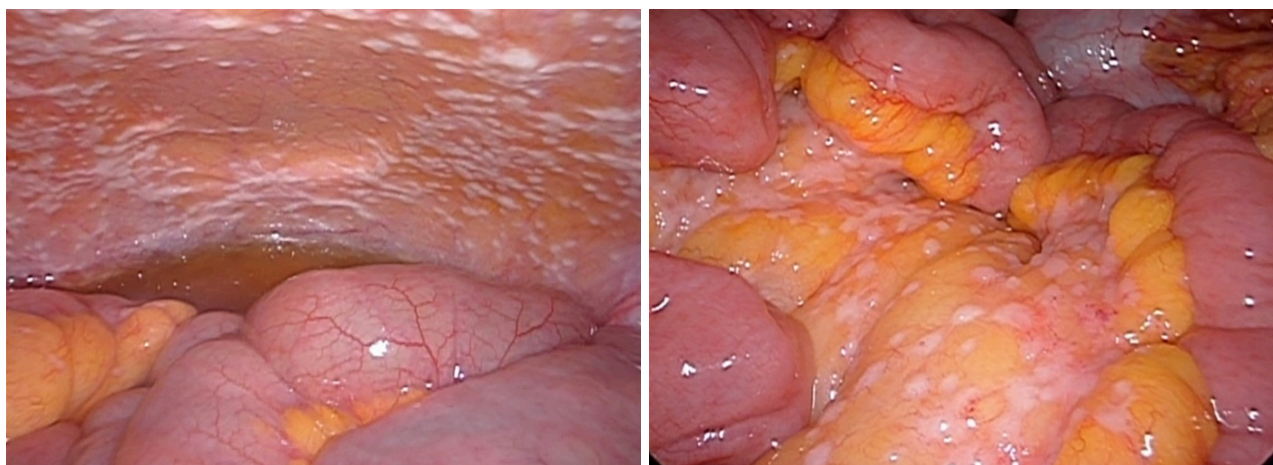


Рис.59 Канцероматоз брюшины, асцит. Лапароскопия.
Kitayama J., 2018 [243]

Преимуществом лапароскопии является ее доступность. Хотя при лапароскопии можно выявить значительную часть пациентов с неоперабельным раком, она не является идеальным средством диагностики. Несколько более ранних исследований, в которых использовалась как минимум предоперационная КТ, показали, что до 30–40% пациентов с, казалось бы, операбельным раком желудка имели скрытые метастазы, выявленные при

диагностической лапароскопии [245-251]. Точность лапароскопии при выявлении метастазов в брюшной полости составляет >90 %.

Биопсия

При обнаружении по данным КТ или МРТ очагов, подозрительных на метастазы, рекомендуется провести их биопсию под УЗИ- или КТ-наведением (**рис. 60**). Это особенно важно в случаях, когда подтверждение метастазов может принципиально изменить тактику лечения, например, перевести заболевание из локализованного в диссеминированное, или если данный очаг является единственным проявлением болезни [1].

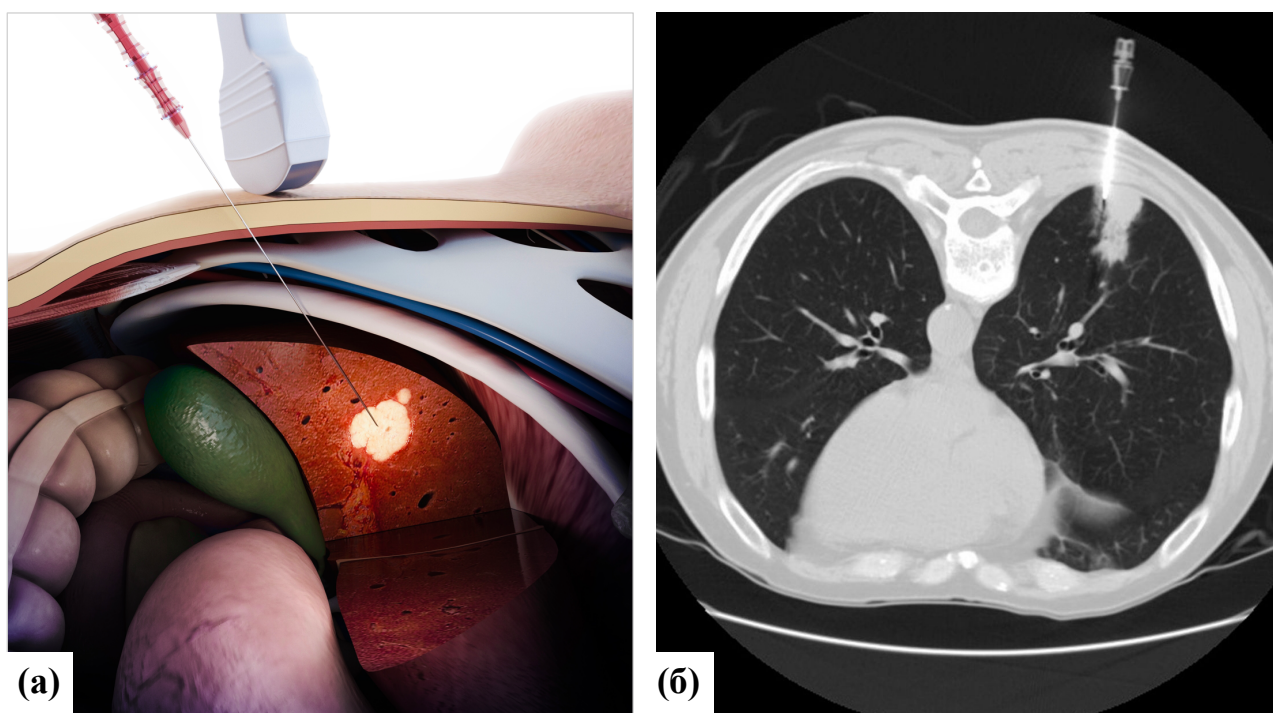


Рис.60 Биопсия

- (а) – чрескожная биопсия образования печени под УЗИ-наведением (схема)
- (б) – чрескожная биопсия образования правого легкого под КТ-наведением

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса пациента рекомендовано проводить по показаниям дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ вен нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и иные диагностические исследования, необходимые для оценки состояния пациента в конкретной клинической ситуации [1].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патолого-анатомическое исследование

Всем пациентам после хирургического лечения рекомендуется проводить патологоанатомическое исследование операционного материала, при этом в заключении рекомендуется отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза:

- Гистологический тип опухоли (номенклатура классификации ВОЗ,2019),
- Наличие перстневидных клеток в опухоли,
- Grade (если применимо),
- Глубина прорастание опухоли,
- Прорастание в соседние структуры,
- Прорастание в сальники,
- Распространение опухоли на стенку двенадцатиперстной кишки,
- Распространение на стенку пищевода,
- Тип по Lauren,
- Проксимальный край резекции,
- Дистальный край резекции,
- Циркулярный край резекции (только для кардиальных опухолей) – (расстояние в миллиметрах),
- Слизистая оболочка желудка вне опухоли,
- Лимфо/вазкулярная инвазия,
- Периневральная инвазия,
- Лечебный патоморфоз опухоли (Backer К. и соавт., Mandard A.M),
- Количество исследованных лимфатических узлов (должно быть исследовано не менее 16 лимфатических узлов),
- Количество пораженных лимфатических узлов,

- Количество лимфатических узлов с микрометастазами или изолированными опухолевыми клетками,
- Лимфатические узлы по группам (если были маркированы по группам клиницистом).

Принимая во внимание требования последней классификации ВОЗ (2019), гистологическую градацию аденокарциномы желудка предпочтительно выполнять бинарно, разделяя опухоли на карциномы низкой (Low grade) или высокой (High grade) степени злокачественности, заменив применяемую ранее четырехступенчатую схему градации. С целью преемственности схем градации в **табл. 7** приведена гистологическая градация аденокарцином желудка.

Таблица 7. Гистологическая градация аденокарцином желудка

СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ/РАКА	ЧЕТЫРЕХСТУПЕНЧАТАЯ СИСТЕМА ГРАДАЦИИ	ДВУХСТУПЕНЧАТАЯ СИСТЕМА ГРАДАЦИИ
Высокая	G1	Низкая степень злокачественности
Умеренная	G2	Низкая степень злокачественности
Низкая	G3	Высокая степень злокачественности
Отсутствует	G4	Высокая степень злокачественности

Необходимо отметить, что отдельные виды карцином желудка либо всегда имеют единственную (неизменную) степень злокачественности, либо, в связи со значительной редкостью, не имеют ее вовсе. В связи с данными особенностями указывать степень злокачественности в гистологическом заключении для приведенных ниже новообразований необязательно: микропапиллярный рак, перстневидноклеточный рак (G3), медуллярный рак с лимфоидной стромой (G3), гепатоидная аденокарцинома, недифференцированный рак (G4), плеоморфный рак (G4), саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими

клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, гастробластома, крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3), мелкоклеточный рак (G3).

В новообразованиях смешанного строения (напр., MiNEN) степень злокачественности должна быть указана для каждого компонента отдельно. Прогноз заболевания оценивается с учетом наиболее злокачественного компонента опухоли смешанного строения.

Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных новообразований желудка

Тубулярная аденокарцинома – наиболее частая разновидность аденокарциномы желудка (45–64% случаев), прогноз которой напрямую ассоциирован со степенью злокачественности опухоли.

Диффузный рак (включая перстневидноклеточный рак) – второй по частоте встречаемости гистологический тип аденокарциномы желудка (20–54% случаев), всегда имеющий низкую дифференцировку и высокую степень злокачественности.

Слизистая (муцинозная) аденокарцинома – частота встречаемости этого варианта аденокарциномы находится в пределах 2,1–8,1%; генетически данный тип рака отличается от аденокарцином кишечного или диффузного типов (по Лаурену).

Папиллярная аденокарцинома – частота встречаемости данного вида рака желудка не превышает 10%; несмотря на высокую дифференцировку, опухоль отличается высокой частотой метастатического поражения печени и неблагоприятным прогнозом.

Аденокарцинома смешанного строения – опухоль встречается в 6–22% случаев и состоит не менее чем из двух самостоятельных гистологических вариантов аденокарциномы. Прогноз смешанных аденокарцином менее благоприятен по сравнению с монокомпонентными аналогами.

Медуллярный рак с лимфоидной стромой – аденокарцинома, канцерогенез которой ассоциирован с вирусом Эпштейна–Барр; частота

встречаемости медуллярного рака составляет 1–7%; несмотря на низкую степень дифференцировки, опухоль отличается благоприятным прогнозом; в сомнительных случаях для верификации диагноза рекомендуется применение флюоресцентной *in situ* гибридизации (EBER).

Микропапиллярный рак – как самостоятельная опухоль (а не минорный компонент более частых аденокарцином) данный вид рака желудка встречается сравнительно редко и отличается высокой частотой развития лимфогенных метастазов.

Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак – редкие гистологические варианты рака желудка, которые могут отличаться более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Мукоэпидермоидный рак, панетоклеточный рак, париетальноклеточный рак, гепатоидная аденокарцинома, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный (веретенноклеточный) рак – крайне редкие разновидности рака желудка; в части случаев для верификации диагноза обязательно применение дополнительных морфологических методов исследования.

Недифференцированный (анапластический) рак – всегда является диагнозом исключения и может быть поставлен только при полном исключении аденогенной, плоскоклеточной, нейроэндокринной или иной специализированной дифференцировки опухоли с помощью дополнительных морфологических методов исследования; опухоль отличается более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Гастробластома – крайне редкая бифазная опухоль, ассоциированная с транслокацией MALAT-GLI1 и отличающаяся преимущественным поражением мужчин, молодым возрастом пациентов (медиана – 27 лет); для постановки

диагноза необходимо выявление транслокации MALAT-GLI1; в связи с редкостью выявления, в настоящее время прогноз не может быть определен [1].

Оценка лечебного патоморфоза

У всех пациентов с диагнозом РЖ, которым перед операцией проводили курсы ХЛТ, рекомендуется оценка лечебного эффекта (патоморфоза) в операционном материале.

В настоящее время в мировой практике отсутствует общепринятая схема оценки лечебного патоморфоза (TRG) в карциномах желудка. Тем не менее экспертная панель ВОЗ предлагает использовать хорошо себя зарекомендовавшие схемы, предложенные Becker К. с соавт. (табл. 8). или Mandar A.M. с соавт. (табл. 9).

Таблица 8. Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Becker (Becker К. и соавт.)

TRG1a	Отсутствие остаточной инвазивной опухоли
TRG1b	Наличие менее 10% остаточной инвазивной опухоли
TRG2	Наличие 10–50% остаточной инвазивной опухоли
TRG3	Наличие более 50% остаточной инвазивной опухоли

Таблица 9. Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Mandar (Mandar A.M. и соавт.)

TRG1	Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли
TRG2	Наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака
TRG3	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью
TRG4	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом
TRG5	Опухоль без признаков регрессии

Оценка лечебного эффекта может проводиться только при исследовании операционного материала и только в инвазивном компоненте остаточной опухоли (требуется тотальное исследование ложа остаточной карциномы).

Дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования

Основным методом лечения РЖ в настоящее время является хирургическое вмешательство, в то же время у части пациентов обнаруживается значительное местное распространение или метастазы, что требует применения дополнительных методов лечения. В последние годы для лечения РЖ наряду с химиотерапией широко применяется таргетный препарат трастузумаб (Герцептин), являющийся гуманизированным моноклональным антителом, специфичным к рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2/neu). Онкобелок HER2/neu–трансмембранный гликопротеин, который является представителем семейства рецепторов эпидермального фактора роста. У человека рецептор HER2/neu выявляется в нормальных тканях, однако его гиперэкспрессия характерна только для опухолевых клеток. Определение HER2/neu статуса опухоли необходимо для определения прогноза и выбора схемы лечения [255].

Для максимальной эффективности таргетного лечения трастузумабом необходимо очень точное и аккуратное предварительное исследование HER2-статуса карциномы желудка в операционном или биопсийном материале.

Для его оценки разработано несколько методов:

Иммуногистохимический – метод выявления точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) благодаря связыванию его с мечеными антителами (**рис. 61**). Для проведения иммуногистохимического исследования используются фрагменты ткани опухоли, удаленной хирургическим путем или полученные в результате биопсии. ИГХ-исследование позволяет определить тип низкодифференцированной опухоли, гистогенетическую принадлежность,

наличие в ткани опухоли специфических рецепторов гормонов, других сигнальных молекул. Иммуногистохимия востребована при дифференциальной диагностике опухолей, определении источника метастаза при неясном первичном очаге, оценке гормонального статуса опухоли, иммунофенотипировании опухолей, определении факторов прогноза опухолевого процесса и для адекватного выбора схемы химиотерапевтического лечения.

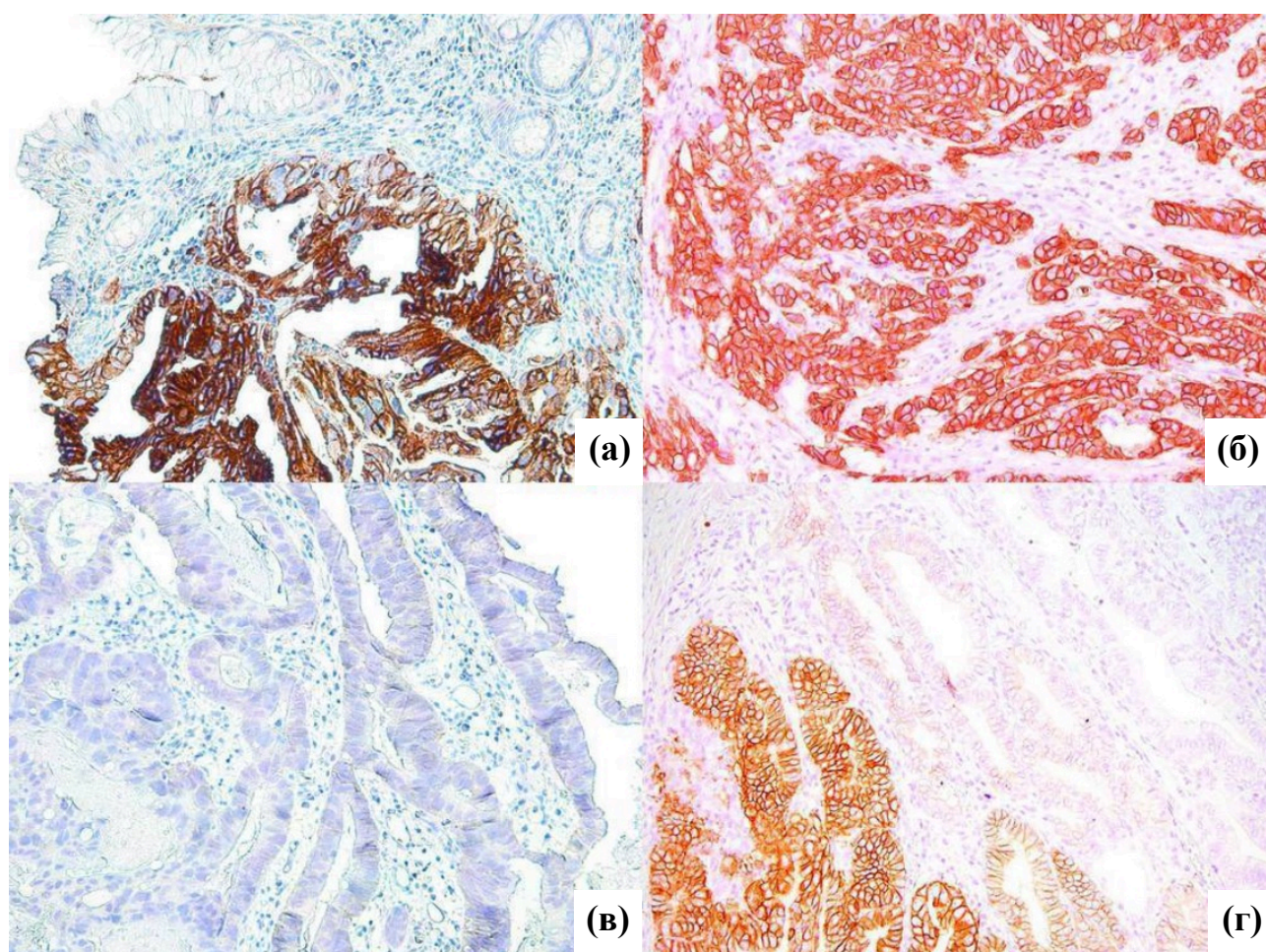


Рис.61 Сравнительный анализ экспрессии HER2 в биопсийном и операционном материале (ИГХ-исследование с антителами к HER2/neu. $\times 200$)

- (а) – аденокарцинома желудка, биопсийный материал, позитивный HER2-статус с гиперэкспрессией
- (б) – аденокарцинома желудка, операционный материал, позитивный HER2-статус с гиперэкспрессией
- (в) – аденокарцинома желудка, биопсийный материал, негативный HER2-статус
- (г) – аденокарцинома желудка, операционный материал, гетерогенная реакция в клетках опухоли (более 10% клеток)

Завалишина Л.Э., 2014 [255]

Гибридизация in situ (ГИС) – использование ДНК-зондов, меченных флуоресцентными (FISH) или хромогенными метками, которая выявляет амплификацию гена HER2.

Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH – один из самых современных методов диагностики хромосомных аномалий (**рис.62**). Он основан на использовании ДНК-проб, меченных флуоресцентной меткой. ДНК-пробы представляют собой специально синтезированные фрагменты ДНК, последовательность которых комплементарна последовательности ДНК исследуемых aberrантных хромосом. Таким образом, ДНК-пробы различаются по составу: для определения разных хромосомных аномалий используются разные, специфические ДНК-пробы. ДНК-пробы также различаются по размеру: одни могут быть направлены к целой хромосоме, другие – к конкретному локусу.

Корреляция гиперэкспрессии белка и амплификации гена HER2/neu составляет в среднем 90% [1, 255].

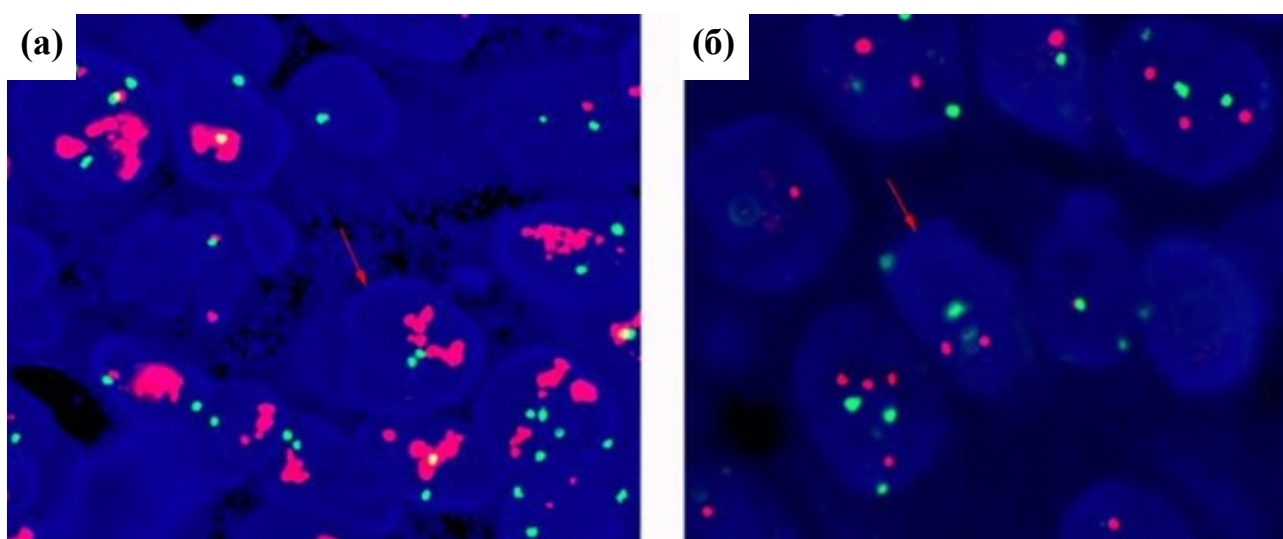


Рис.62 FISH-тест

(а) – положительный FISH-тест – выявлена амплификация гена к HER2

(б) – отрицательный FISH-реакция – не выявлена амплификация гена к HER2

Qiu, M.Z., 2017 [256]

Определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом в блоках опухоли для определения показаний к назначению антител моноклональных (ингибиторов рецепторов PD-L1). Результат является

положительным, если комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1 . CPS – это отношение числа PD-L1 окрашенных клеток (включая опухолевые, лимфоциты, макрофаги) к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100 [1].

Определение микросателлитной нестабильности (повторов) ДНК (MSI) – в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита репарации неспаренных оснований ДНК для определения показаний к назначению иммунотерапии.

MSI – это генетическое изменение, характеризующееся уменьшением или увеличением участков повторяющихся нуклеотидных последовательностей, называемых микросателлитами. Эти изменения вызваны дисфункцией ферментов системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR), ввиду возникновения мутаций в одном или нескольких генах MMR (MLH1 или MSH2).

Дефекты в системе репарации ошибочно-спаренных нуклеотидов являются признаком синдрома Линча. Главным механизмом появления MSI при РЖ являются мутации широкого спектра различных генов системы MMR без гиперметилирования MLH1.

Глава 8. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение раннего рака

Рак желудка определяется как «ранний», если он проникает не глубже подслизистой оболочки (сTis–T1aN0M0). Важной клинической особенностью раннего рака желудка является низкая частота лимфогенного метастазирования. Общая частота поражения регионарных лимфатических узлов при опухолях категории T1 не превышает 10–15%. При инвазии в пределах слизистого слоя этот показатель составляет 2–3%, а при вовлечении подслизистого достигает 20–30% [259]. При сочетании таких признаков как инвазия в пределах слизистой оболочки, размеры опухоли до 2 см, I, Pa–b тип роста, высокая или умеренная степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах практически не встречаются [1].

Общая 5-летняя выживаемость при ранней стадии рака желудка составляет более 90%; почти 100% для опухолей слизистой оболочки и 80–90% для подслизистых опухолей [257, 258].

Длительное время концепция стандартных радикальных операций с D2-лимфодиссекцией, считалась «золотым стандартом» лечения рака желудка, в том числе и раннего. Однако, столь радикальный подход, идеально обоснованный с онкологической точки зрения, часто чреват послеоперационными осложнениями и летальными исходами, а также низким качеством жизни пациентов в отдаленном периоде. Современные концепции предусматривают переход к органосохраняющим операциям. Бурное развитие эндоскопической техники привело к увеличению количества выявленных ранних форм рака желудка и, тем самым, дало начало развитию малоинвазивного эндоскопического лечения. Вместе с тем применение эндоскопических методов лечения раннего рака желудка ограничено опасностью лимфогенного метастазирования, при котором, необходима лапаротомия и резекция или удаление органа с регионарной лимфодиссекцией.

Достоинством эндоскопических методик лечения раннего рака желудка является минимальная травма и высокое качество жизни по сравнению с хирургическим лечением, недостатком – необходимость строгого отбора случаев с минимальным риском лимфогенного метастазирования. Пациенты с ранним раком желудка, у которых отсутствует риск лимфогенного метастазирования, отобранные в соответствии с критериями для эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) и эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя (ESD) могут подвергаться локальному эндоскопическому лечению [1, 267].

В настоящее время эндоскопическая резекция при раннем раке желудка получила широкое признание и хорошо зарекомендовала себя во всем мире. Первоначальные критерии для эндоскопической резекции раннего рака желудка были установлены на основании технических ограничений EMR для удаления опухолевых образований диаметром более 20 мм [262, 263].

Таким образом, в настоящее время показания к EMR следующие:

1. Степень дифференцировки (хорошо и/или умеренно дифференцированная и/или папиллярная аденокарцинома);
2. Инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак *in situ*; T1a);
3. I, Pa–b типы опухоли размером до 2 см без изъязвления;
4. Отсутствие клинически определяемых (эндосонография, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах [1, 264].

Поскольку возможности ЭУС и ПЭТ/КТ при T-стадировании несколько ограничены, окончательное стадирование может быть выполнено только после гистологического исследования. Для определения категории T чаще всего используется эндоскопическая резекция. Для оценки взаимосвязи между глубиной инвазии и поражением лимфатических узлов слизистый и подслизистый слои были разделены на трети, причем каждая треть распространялась в стенку желудка глубже предыдущей. Внутрислизистый (**m**) и подслизистый (**sm**) раки имеют в общей сложности шесть различных уровней

прорастания: **m1-m3** (**m1** – ограничивается эпителиальным слоем; **m2** – врастает в lamina propria; **m3** – в слизистую оболочку, но не прорастает ее) и **sm1-sm3** (трети подслизистого слоя) (рис. 63).

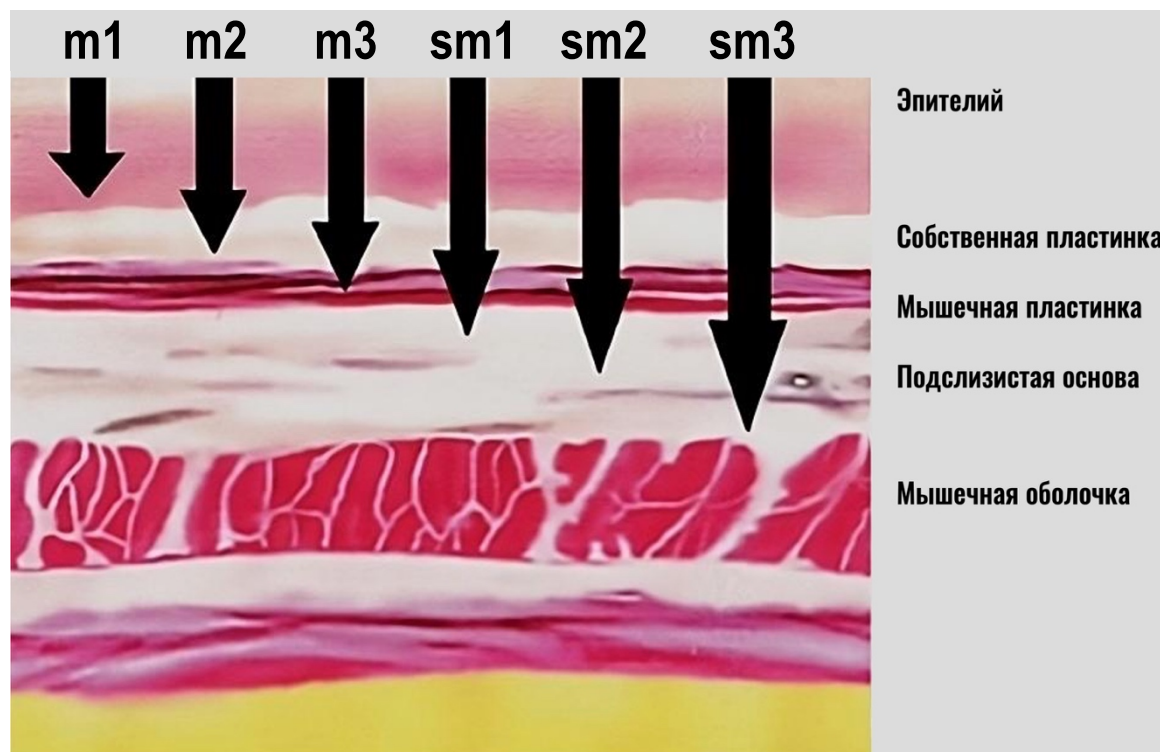


Рис. 63 Глубина инвазии раннего рака. Схема

С целью Т-стадирования слои слизистой оболочки делятся на трети, каждая треть прорастает в стенку желудка глубже предыдущей

Эндоскопическая резекция не показана при низкодифференцированной аденокарциноме или перстневидноклеточном раке.

Однако клинические наблюдения показали, что абсолютные критерии могут быть слишком строгими и могут привести к ненужной резекции желудка. Чтобы расширить критерии с внедрением метода ESD, Готода с соавт., 2000 проанализировали более 5000 пациентов, перенесших резекцию желудка с лимфодиссекцией D2, чтобы определить риск метастазирования в лимфатические узлы у определенных групп пациентов с ранним раком желудка [265].

Таким образом, опухолевые образования, которые проникают в собственную пластинку, но ограничиваются слизистой оболочкой, являются

хорошими «кандидатами» для эндоскопической резекции слизистой оболочки [260]. Основным преимуществом EMR является ее способность обеспечить полную гистологическую оценку неопластического поражения. Патологическая оценка, включающая глубину поражения, степень клеточной дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии, облегчает стратификацию риска метастазирования в лимфатические узлы и уточнение дальнейшего лечения [261].

EMR обычно используется для удаления поражений размером менее 20 мм или фрагментарного удаления более крупных поражений и макроскопическом типе роста 0-IIa.

ESD используется для резекции единым блоком поражений более 20 мм, но соответствующих критериям отбора пациентов для EMR/ESD. Такая резекция считается оптимальным вариантом, поскольку фрагментарное удаление повышает риск рецидива вследствие неполного удаления опухоли и усложняет гистологическую оценку ввиду вовлечения ее краев [266].

Показания к эндоскопическому лечению могут быть расширены у пациентов с высоким риском хирургического вмешательства. При планировании эндоскопического лечения всем пациентам выполняют комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (рентгеновская компьютерная томография, увеличительная эндоскопия, NBI, хромоэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии [1].

Подготовка пациента к EMR или ESD должна быть такой же, как к открытой операции.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки

В 1988 году была представлена новая техника эндоскопической резекции слизистой оболочки – EMR-P после предварительного циркулярного разреза. Для подслизистой инъекции вокруг опухоли использовали раствор 0,9% NaCl с

добавлением адреналина, затем игольчатым ножом делался циркулярный разрез до подслизистого слоя и только после этого опухоль удалялась с помощью петли.

В 1992 году появился метод EMR с помощью дистального колпачка – EMR-C (**рис. 64в**). Метод колпачковой резекции был разработан и использовался для лечения раннего рака пищевода и раннего рака желудка. Принцип этой методики заключался в использовании прозрачного колпачка на дистальном конце эндоскопа: после гидропрепаровки подслизистого слоя, опухоль аспирировалась в колпачок и удалялась специальной петлей в форме полумесяца, которая располагалась на конце закрытого колпачка. После этого была введена методика EMR с лигированием – EMR-L (**рис. 64г**), при которой использовались стандартные лигирующие кольца для перевязки варикозно-расширенных вен пищевода.

Свободная резекция петель (**рис. 64а**), захват опухоли зубчатым зажимом с последующей резекцией (**рис. 64б**), удаление образования с аспирацией его в колпачок и некоторые другие методики объединены в понятие «эндоскопическая резекция слизистой оболочки». EMR-C и EMR-L простые и эффективные методы для удаления небольших опухолей, но они не обеспечивают резекцию единым блоком для опухолей размерами более 20 мм [267].

Все существующие методики EMR основаны на принципе «лифтинга» слизистой оболочки и ее иссечения при помощи электрокоагуляции (**рис. 64, 66, 67**).

С помощью инъекционной иглы G23 (0,6 мм) или G25 (0,5 мм) – **рис. 65** – эндоскопическим инъектором – производят введение жидкости в подслизистый слой стенки желудка. В качестве жидкостного агента чаще всего используют физиологический раствор, 50% раствор декстрозы, глицерин и разведенная гиалуроновая кислота из-за легкости их введения и продолжительности эффекта «подушки». Инъекция жидкости (чаще физиологического раствора) в подслизистую оболочку непосредственно под опухолевым образованием создает так называемую «подушку», приподнимая полип, что облегчает адекватный

захват образования полипэктомической петлей и уменьшает риск термического повреждения мышечной и серозной оболочек при электрокоагуляции.

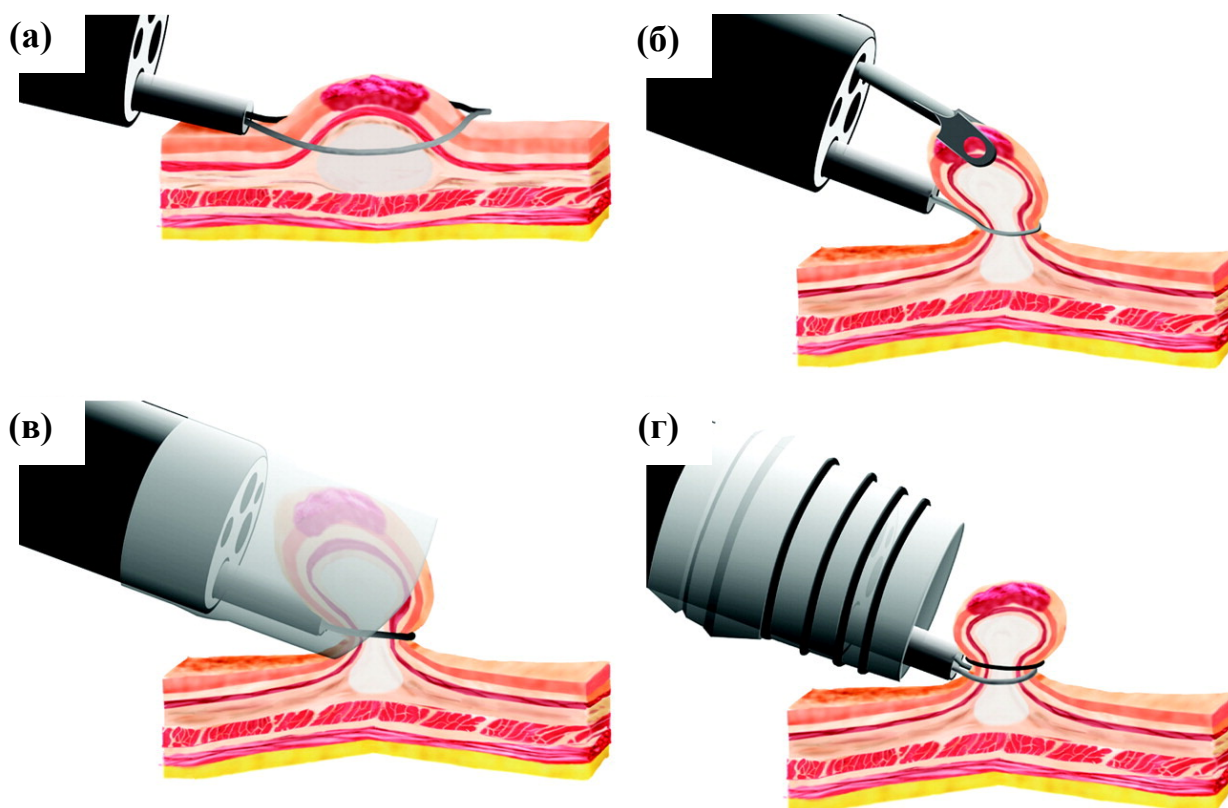


Рис. 64 Четыре типа часто используемых техник EMR. Схема

(а) – свободная резекция петлей – слизистая оболочка резецируется при помощи полипэктомической петли; (б) – захват опухоли зубчатым зажимом с последующей резекцией; (в) – EMR-C; (г) EMR-L

Наиболее доступным и эффективным средством является физиологический раствор. Основным его недостатком является быстрое всасывание в окружающие ткани, особенно в прямой кишке.

Раствор декстрозы и глицерина – недорогие и доступные растворы. Они формируют более длительно существующую подслизистую «подушку», чем обычный физиологический раствор.

Раствор гиалуроновой кислоты создает самую длительно существующую подслизистую «подушку» среди всех доступных растворов для инъекций, однако, ее использование ограничено высокой стоимостью.



Рис. 65 Эндоскопическая инъекционная игла

С гемостатической целью в растворы добавляют адреналин, а для более четкого выделения краев опухоли и подслизистого слоя – краситель (индигокармин или метиленовый синий).

Подслизистая инъекция во время манипуляции помогает предотвратить раннее кровотечение. Ее профилактический эффект для отсроченных кровотечений в настоящее время неясен.

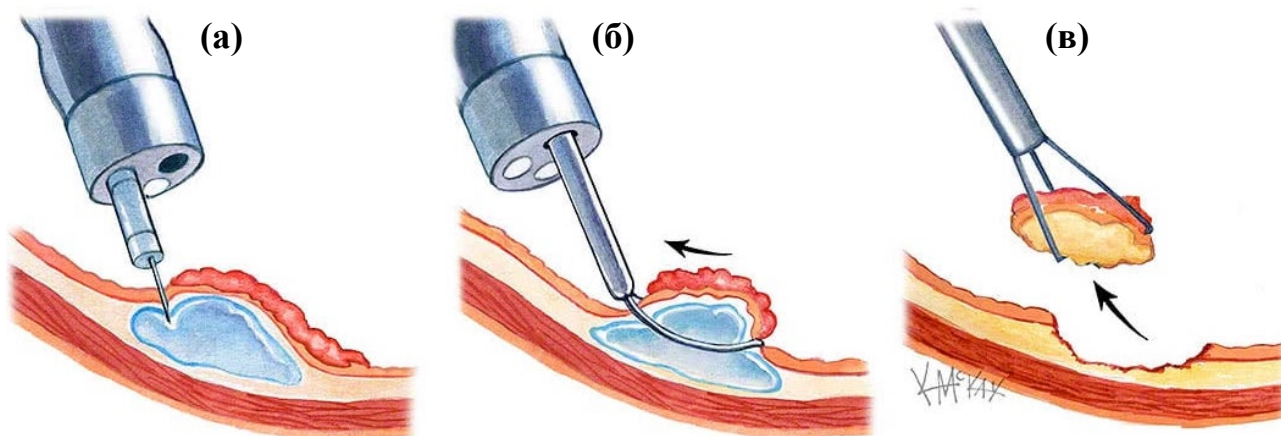


Рис. 66 Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR). Схема (а) – введение раствора в подслизистый слой (формирование «подушки»); (б) – захват образования петлей; (в) – иссечение слизистой оболочки при помощи электрокоагуляции и извлечение.

Однако ограничение EMR заключается в том, что она не может быть использована для удаления одним блоком поражений размером более 2 см. Кроме того, фрагментарная резекция при поражениях более 2 см приводит к повышенному риску местного рецидива и неадекватному стадированию. Таким

образом, была разработана методика, позволяющая удалять более крупные поражения одним блоком [268, 269].

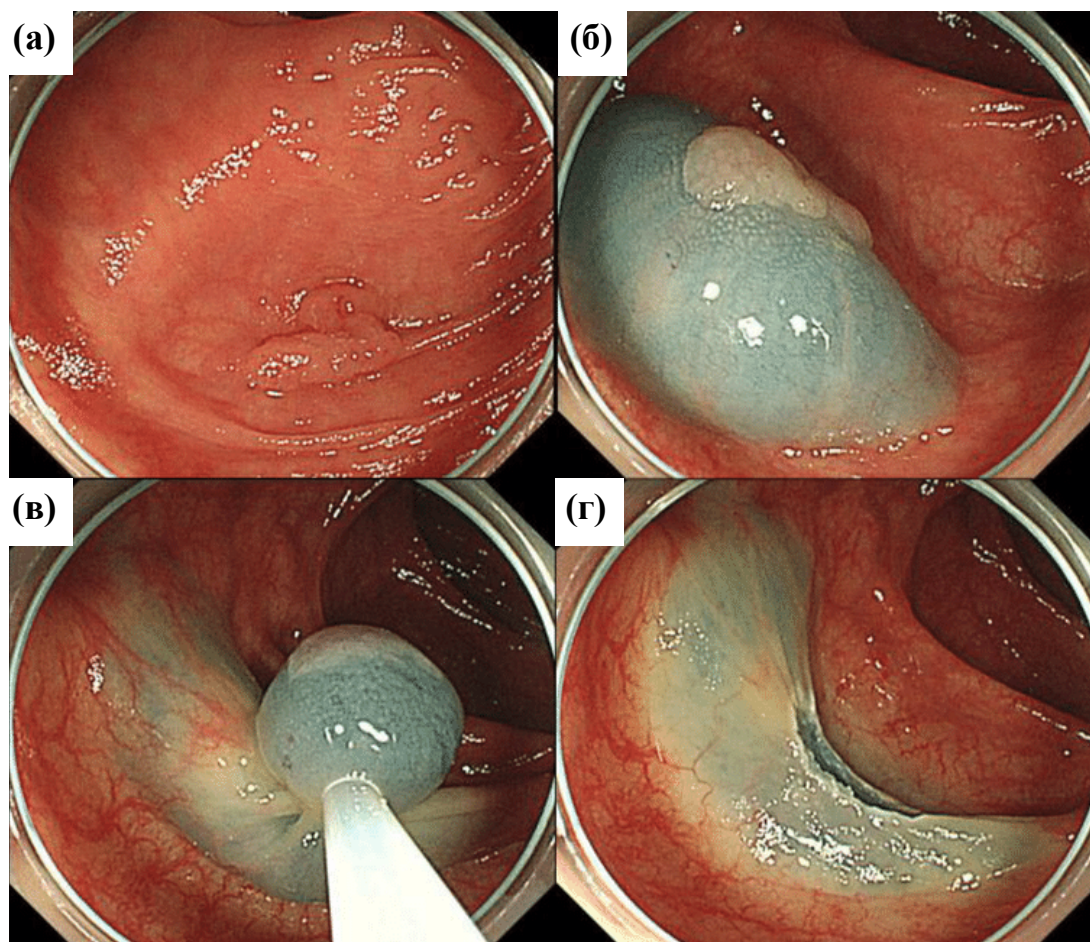


Рис. 67 Этапы эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) на примере колоректального полипа

(а) – опухолевое образование; (б) введен раствор в подслизистый слой (сформирована «подушка»); (в) – захват образования петлей; (г) – вид слизистой оболочки после удаления опухоли

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое

В конце 1990-х годов для хирургического лечения ранних форм рака желудка, размерами более 20 мм был разработан метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое – ESD (рис. 68, 70). Этот метод также включает в себя инъекцию в подслизистый слой различных растворов (раствор 0,9% NaCl, раствор гидроксиэтилкрахмала, гиалуроновая кислота) окрашенных раствором индигокармина, затем циркулярная маркировка краев резекции с циркулярным

разрезом подслизистого слоя и удалением опухоли до мышечного слоя при помощи игольчатого ножа (рис. 69) [267-270].

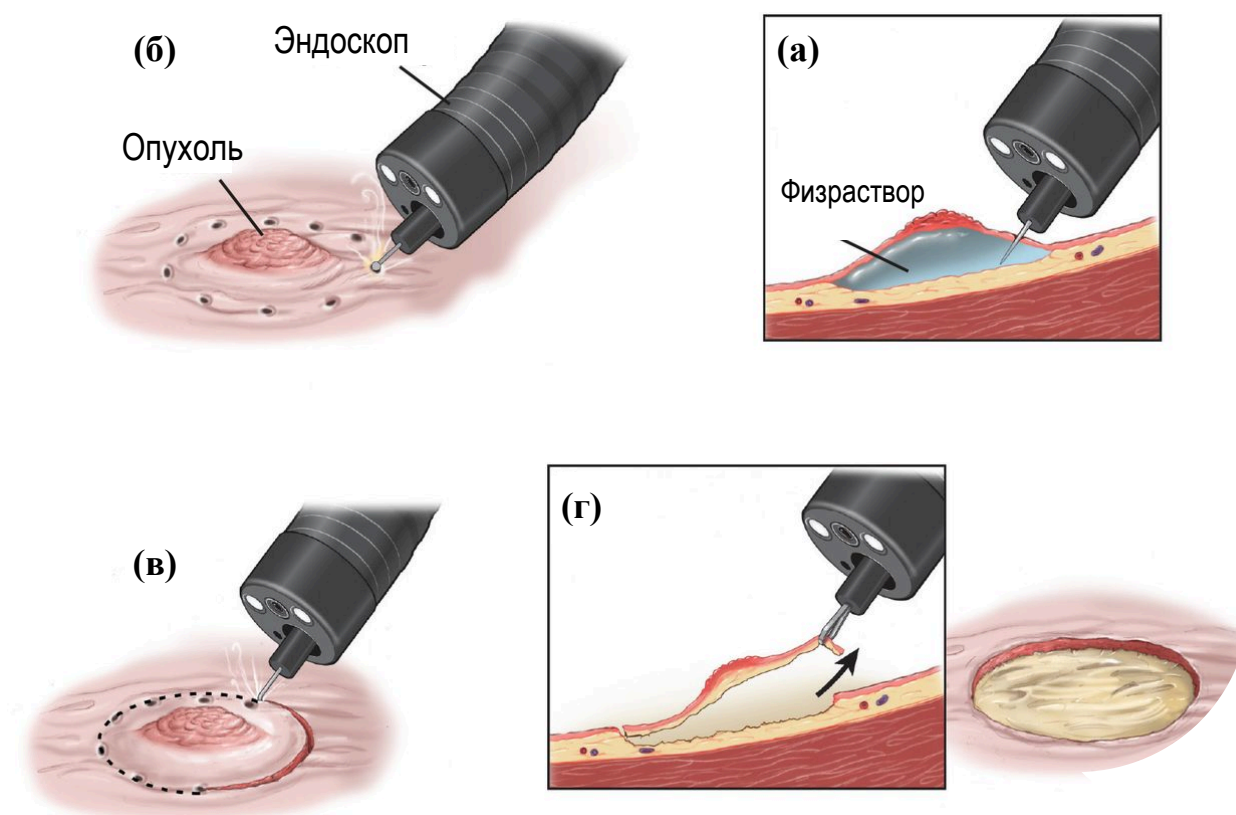


Рис. 68 Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD). Схема (а) – введение раствора в подслизистый слой (формирование «подушки»); (б) – циркулярная маркировка краев резекции; (в) – циркулярный разрез подслизистого слоя; (г) – удаление опухоли до мышечного слоя.

Mejía-Pérez LK, 2017 [273]

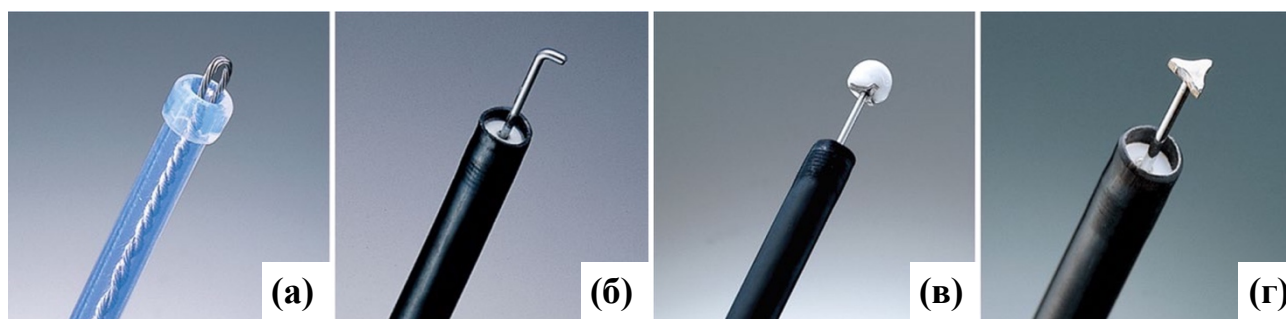


Рис. 69 Игольчатые ножи (электроды), используемые для ESD

(а) – гибкий нож; (б) – крючок; (в) – нож с изолированным наконечником (IT knife2); (г) – нож с треугольным наконечником (TT knife).

Olympus Medical Systems Corp., Япония

По завершении манипуляции резецированный участок слизистой оболочки с опухолью извлекается и направляется на морфологическое исследование. После подтверждения врачом-патоморфологом отсутствия в краях резекции опухолевой ткани (R0) лечение считается радикальным. Пациенты подлежат динамическому наблюдению.

При обнаружении резидуальной ткани в краях резекции (R1) пациенту показана резекция желудка/гастрэктомия (в зависимости от локализации опухолевого процесса).

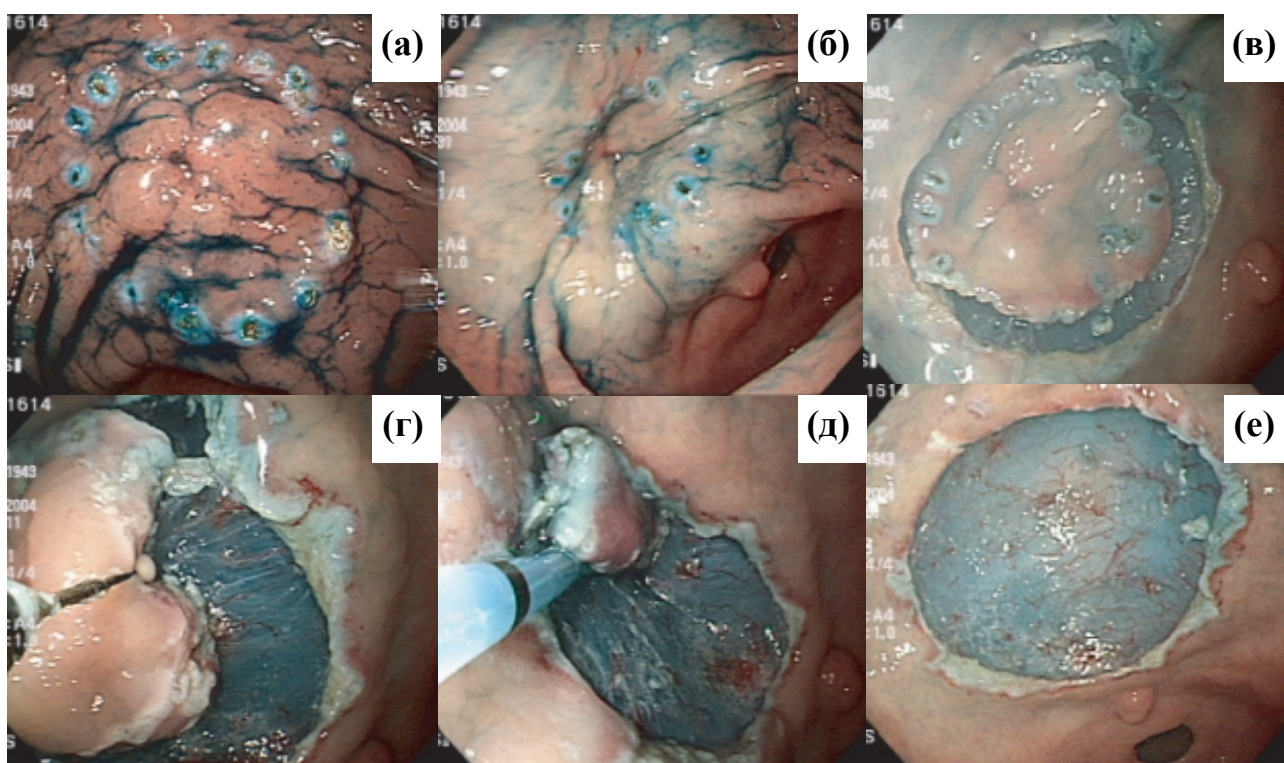


Рис. 70 Этапы ESD

(а) – циркулярная маркировка краев резекции; (б) – введение раствора в подслизистый слой (формирование «подушки»); (в) – циркулярный разрез подслизистого слоя; (г, д) – удаление опухоли до мышечного слоя; (е) – окончательный вид.

Kim Sang, 2011 [271]

SLC-ESD с использованием S–O клипсы

Недостаточная тракция и ограниченное поле зрения делают эндоскопическую подслизистую диссекцию очень сложной. Метод SLC (**рис. 71**) – внутренней тракции с использованием пружины и петли с клипсой S–O (**рис.**

72) позволяет проводить контртракцию при ESD в любом направлении и обеспечивает хороший обзор [272].

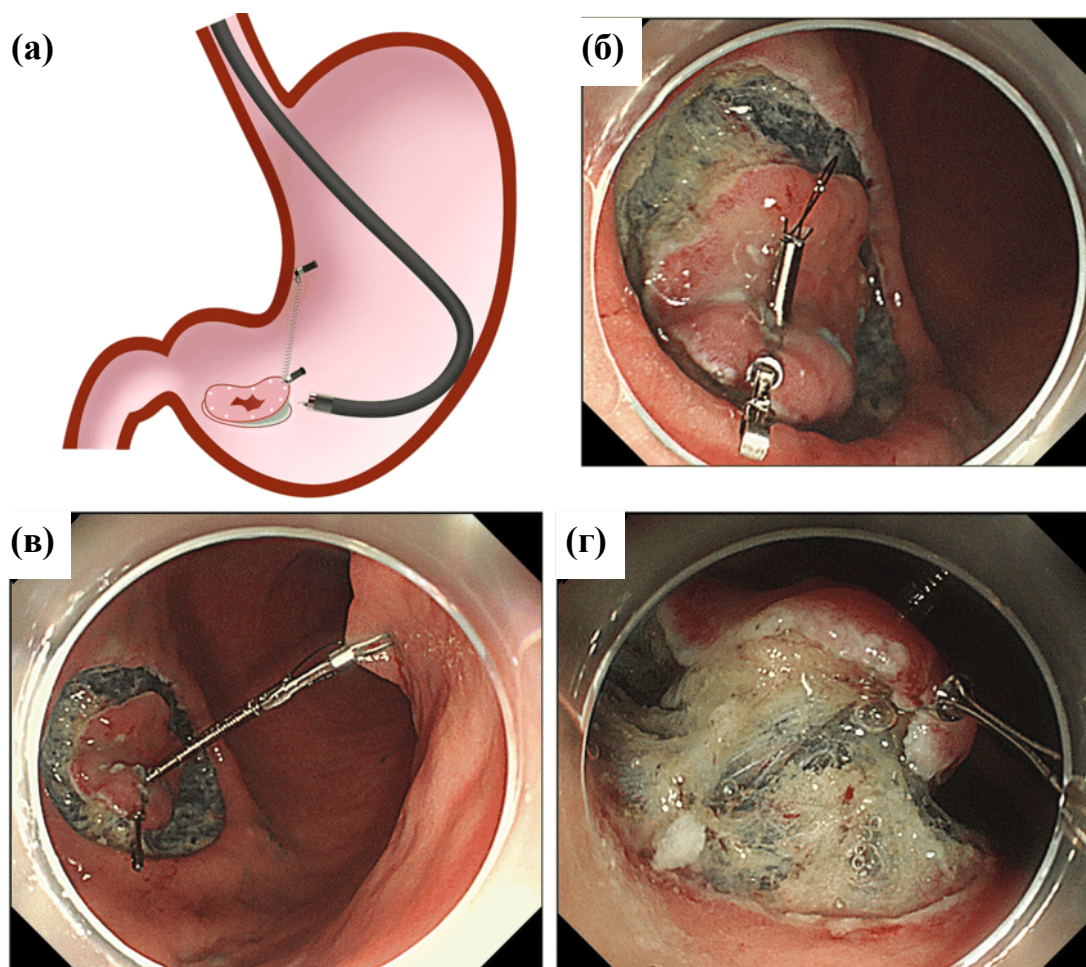


Рис. 71 SLC-ESD с использованием S–O клипсы при удалении плоского опухолевого образования диаметром 10 мм, расположенном на передней стенке ближе к большей кривизне нижней трети тела желудка

(а) – интерференция между эндоскопом и пружиной во время подслизистой диссекции возникает редко. Схема; (б) – после отсепаровывания опухоли от слизистой оболочки по периферии S–O клипса накладывается с оральной стороны опухоли таким образом, чтобы петля выходила за слизистую оболочку, что облегчает зацепление петли за якорь; (в) – S–O клипса фиксируется на противоположной стенке от опухоли; (г) – удлинение пружины обеспечивает адекватную тракцию и хорошую визуализацию подслизистого слоя.

Yamaguchi Daisuke, 2019 [272]



Рис. 72 Клипса S–O для SLC-ESD

Осложнения ESD

Наиболее распространенными осложнениями, связанными с ESD, являются кровотечение, перфорация и стриктура. Большинство осложнений, возникших во время манипуляции, можно устранить эндоскопически.

Большинство кровотечений происходит во время манипуляции или в раннем постманипуляционном периоде и их можно контролировать с помощью электрокоагулятора. Об эпизодах массивного кровотечения, проявляющегося клиническими симптомами и требующего гемотрансфузии или хирургического вмешательства, не сообщается.

При ESD в желудке частота отсроченных кровотечений составляет до 15%. Кровотечение можно предотвратить с помощью эндоскопического гемостаза при помощи электрокоагулятора видимых сосудов после завершения диссекции и терапии ингибиторами протонной помпы. Чтобы снизить риск перфорации следует избегать чрезмерной коагуляции.

Частота перфораций при ESD в желудке варьирует от 1,2% до 5,2%. Несмотря на то, что в большинстве случаев успешно применяется консервативное лечение, в некоторых случаях может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство [273].

Отсутствие лифтинга опухолевого образования после введения жидкости в подслизистый слой (**рис. 73**) говорит об инвазии опухоли в более глубокие слои стенки и является **противопоказанием** к EMR или ESD из-за риска перфорации стенки желудка.

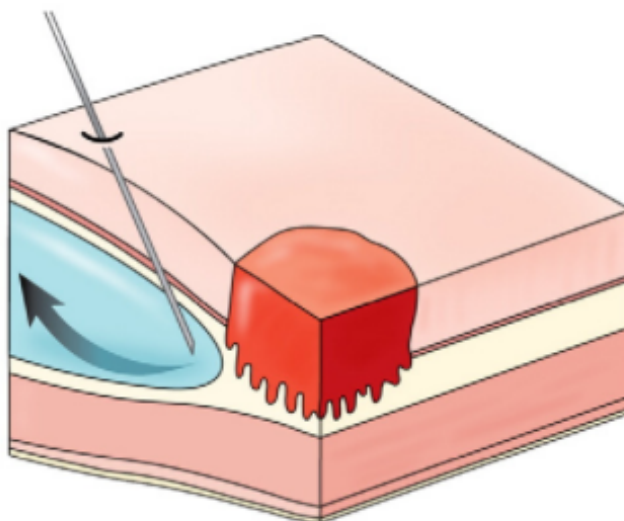
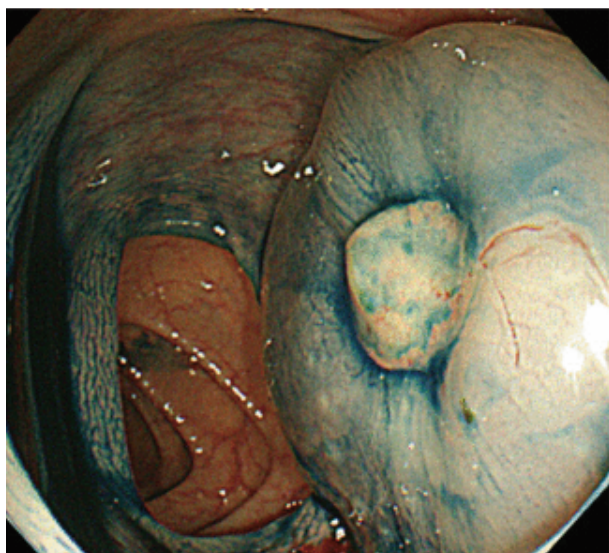


Рис. 73 Отсутствие лифтинга опухолевого образования после введения жидкости в подслизистый слой
Hong, S.N. 2015 [275]

Эндоскопическое закрытие дефекта слизистой оболочки после ESD

Возможной причиной послеоперационного кровотечения и перфорации является то, что большой дефект слизистой оболочки после ESD остается открытым. Для закрытия дефектов слизистой оболочки после ESD с целью предотвращения послеоперационного кровотечения и перфорации используются различные методы: обычный метод, метод слизисто-подслизистого клипсового закрытия и метод закрытия с удержанием и перетягиванием (**рис.74**).

Лечение местно-распространенного рака

Тактика определения объема оперативного лечения рака желудка T1b–4NлюбоеM0 зависит от двух факторов:

1. Местной распространенности и гистологического типа рака желудка;
2. Метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Планирование и реализация хирургического лечения при раке желудка включает несколько этапов:

1. Выбор хирургического доступа;
2. Выбор объема операции на органе;
3. Вмешательство на лимфатических путях (лимфодиссекция);

4. Выбор способа реконструкции [1].

При высоком риске прорастания опухоли серозной оболочки по данным предоперационного обследования (сT2-4), тотальном и субтотальном поражении желудка, а также низкой степени дифференцировки опухоли операцию следует начинать с диагностической лапароскопии и проведения перитонеальных смывов со срочным цитологическим исследованием с целью исключения имплантационного метастазирования по брюшине (M1).

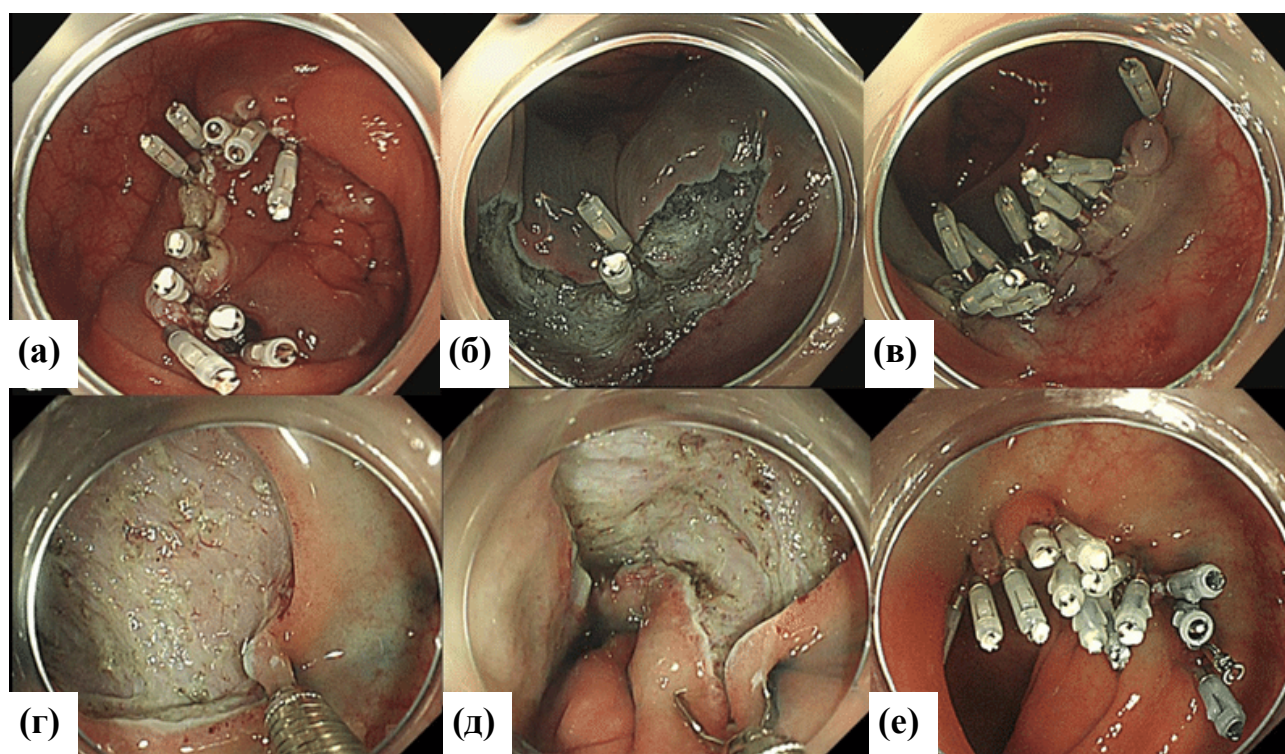


Рис. 74 Методики эндоскопического клипирования после ESD

(а) – обычный метод. Полное закрытие достигается с помощью обычных клипс путем непосредственного соединения двух краев слизистой оболочки; (б, в) – метод слизисто-подслизистого клипсового закрытия; (б) – первая клипса устанавливается по краю дефекта слизистой оболочки (в) – для полного закрытия дефекта устанавливаются дополнительные клипсы; (г, д, е) – метод закрытия с удержанием и перетягиванием. (г) – дистальная сторона дефекта слизистой удерживается с помощью переставляемого зажима (д) – осторожно открыв зажим, захватывают оба края дефекта; (е) – закрытие завершается с использованием одной переставляемой клипсой и несколькими стандартными клипсами;

Omori Jun, 2022 [274]

Наличие отдаленных метастазов является противопоказанием к хирургическому вмешательству при раке желудка. Операцию в этих случаях выполняют по жизненным показаниям пациентам с осложненным течением

опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз) в резекционном объеме. Выполнение лимфодиссекции не показано.

Локальное лечение (хирургия, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия) олигометастатической болезни может иметь место у тщательно отобранных пациентов с хорошим ответом на лекарственную терапию и с возможностью достижения статуса R0 после хирургического вмешательства. В случаях прогрессирования заболевания в виде изолированного метастатического поражения яичников пациенткам может быть выполнено их хирургическое удаление, однако тактика должна быть обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме [1].

Следует сделать ремарку, что на сегодняшний день метастазы Крукенберга рассматриваются не как гематогенные или имплантационные, а как лимфогенные метастазы, косвенно свидетельствующие о широком поражении парааортального лимфатического коллектора. Этим также обусловлено обязательное двустороннее поражение яичников. Учитывая такой механизм поражения, метастазы Крукенберга не рассматриваются как противопоказание к хирургическому лечению. Однако у пациенток с такой распространенностью изначально необходимо планировать выполнение расширенной парааортальной лимфодиссекции D3 с двусторонней овариэктомией [276].

Выбор оперативного доступа

Одним из хирургических доступов является лапароскопический. Выполнение резекционных вмешательств из лапароскопического доступа при раннем раке желудка может быть рассмотрено как стандартная процедура наряду с открытыми вмешательствами при «раннем» дистальном раке желудка, а также при распространенном раке, даже в тех случаях, когда требуется выполнение гастрэктомии. Однако для этого необходимо достаточное оснащение клиники и наличие обученных специалистов.

У пациентов с диагнозом рак желудка при выполнении оперативного вмешательства из открытого доступа рекомендуется использовать

лапаротомный или комбинированный торако-лапаротомный доступ, в зависимости от уровня поражения пищевода.

Пациентам с «ранним» раком желудка, которым невозможно выполнение EMR/ESD по тем или иным причинам, рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство из открытого или лапароскопического доступа.

Выбор оперативного доступа при открытых операциях зависит от уровня распространения опухоли на пищевод и функционального состояния пациента.

При ограниченных опухолях, вовлекающих розетку кардии и переходящих на дистальный отдел пищевода, может использоваться торако-лапаротомный доступ слева либо широкая диафрагмотомия из лапаротомного доступа.

При раке с тотальным поражением желудка и переходом на пищевод или раке тела, распространившимся на проксимальный отдел желудка и пищевод, комбинированный абдомино-торакальный доступ не улучшает отдаленные результаты в связи с ранним метастазированием в брюшной полости. В этих случаях рекомендуется абдомино-медиастинальный доступ (в ряде случаев, при высоком пересечении пищевода, с целью безопасного формирования пищеводно-кишечного соустья, возможно применение торакотомии слева по VI межреберью).

При раке желудка без вовлечения кардиоэзофагеального перехода и пищевода операцию целесообразно выполнять из срединного лапаротомного доступа.

Выбор объема операции на желудке

Дистальная субтотальная резекция желудка (рис. 75). При раке антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части желудка рекомендуется выполнять дистальную субтотальную резекцию желудка, а также у пациентов с низкими функциональными резервами при распространении опухоли на нижнюю треть тела желудка, если она имеет экзофитную или смешанную формы роста (I–II типы по Borrmann, 1926).

Радикальной дистальной субтотальной резекцией желудка является удаление дистальных отделов желудка с малой его кривизной до уровня кардиоэзофагеального соустья. По большой кривизне желудка границей резекции является место коротких желудочных сосудов. Объем удаления регионарных лимфоузлов включает типичную лимфодиссекцию D2. Левые паракардиальные и узлы в воротах селезенки при данной операции не удаляются, т.к. при раке нижней трети желудка они поражаются крайне редко [1].

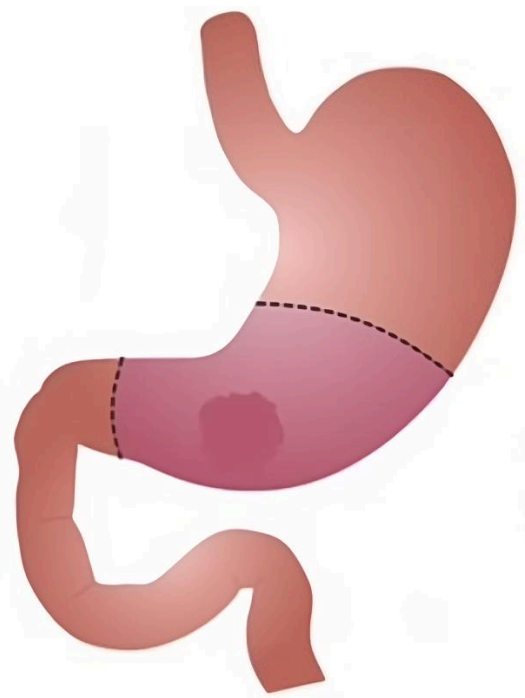


Рис. 75 Дистальная резекция желудка. Схема

Методы реконструкции после дистальной субтотальной резекции

Наиболее часто используются следующие типы реконструкций:

- Реконструкция по Бильрот-I (**рис. 76а**) с формированием гастродуоденального анастомоза;
- Реконструкция по Бильрот-II (**рис. 76б**) с формированием анастомоза между культей желудка с первой петлей тощей кишки;
- Формирование гастроэнтероанастомоза и Y-образного межкишечного анастомоза на отключенной петле по методу Ру (**рис. 76в**).

Реконструкция по Бильрот-I (Б-I) впервые была выполнена в 1881 году. К потенциальным преимуществам этой операции относится сохранение физиологического пассажа пищи. Тем не менее, реконструкция по Б-I ограничена возможностью мобилизации двенадцатиперстной кишки и культи желудка для формирования анастомоза без натяжения. Следует отметить, что этот вид реконструкции, хотя и не используется в западных странах, часто применяется в Азии [190].

Реконструкция по Бильрот-II (Б-II), впервые выполнена в 1885 году. Преимуществом этой операции по сравнению с Б-I является ненатяжной анастомоз. Основным недостатком является нефизиологичное прохождение желчи и панкреатического сока через желудок вследствие несостоятельности привратника. У некоторых пациентов развивается так называемый синдром приводящей петли, обусловленный застоем содержимого в слепом отделе кишечника с последующим рефлюксом в желудок, проявляющееся ощущением тяжести в правом подреберье, рвотой желчью после приема пищи, срыгиванием.

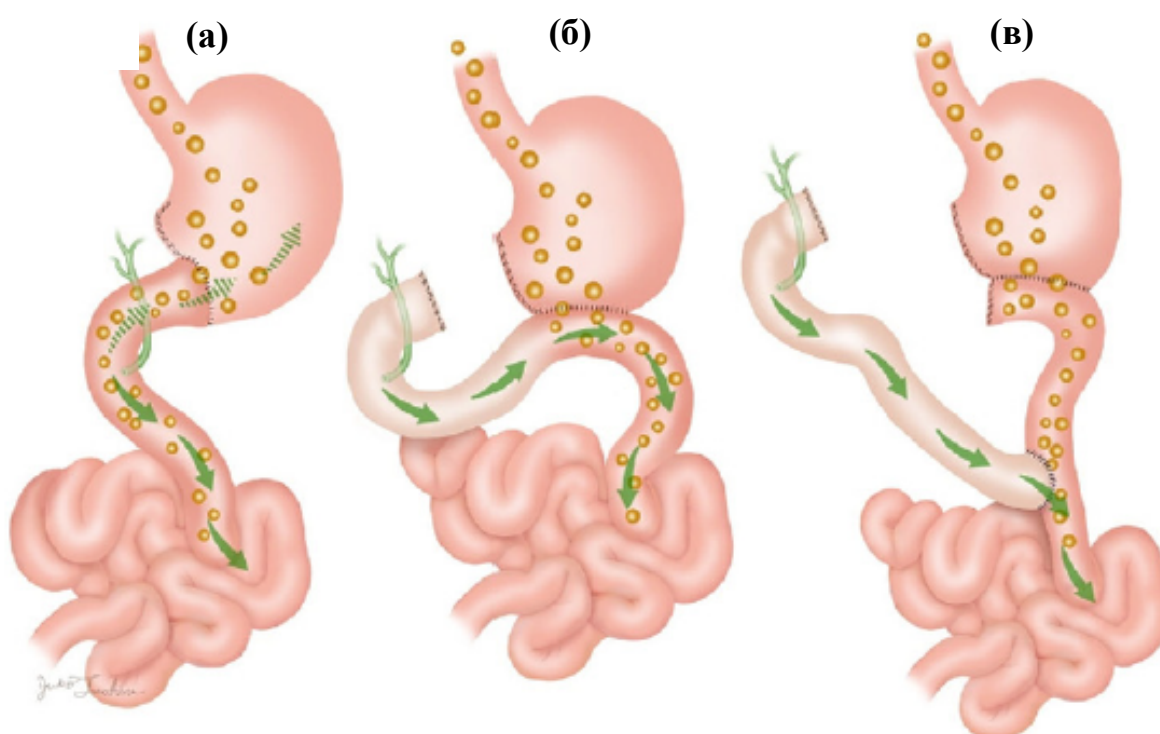


Рис. 76 Варианты реконструкции при дистальной резекции желудка. Схема
(а) – по Бильрот-I; (б) – по Бильрот-II; (в) – по Ру.

Первые опыты резекций желудка и гастроэнтеростомий практически сразу же принесли с собой недопустимо высокую частоту целого ряда функциональных расстройств, связанных с самой методологией оперативных вмешательств, и прежде всего — рефлюкса желчи и кишечного содержимого в проксимальные отделы пищеварительной трубки [280]. Для предотвращения билиарного рефлюкса была предложена методика с применением Y-образной петли по Ру.

Реконструкция по Ру была впервые описана Woelfler в 1883 году, а затем популяризирована С. Roux. Операция заключается в формировании гастроэнтероанастомоза и межкишечного Y-образного анастомоза на отключенной петле. Включает в себя глухое ушивание проксимального отдела двенадцатиперстной кишки и формирование анастомоза между восходящей тощей кишкой и первой петлей тощей кишки, по которой поступает дуоденальное содержимое (желчь и панкреатический сок). Основным преимуществом этой операции является уменьшение рефлюкса дуоденального содержимого в желудок за счет расстояния между Y-образным анастомозом и гастроеюноанастомозом, составляющее не менее 40 см. Основным недостатком является исключение дуоденального сегмента из нормального кишечного пассажа. Это может быть причиной развития у 10% пациентов осложнения в раннем послеоперационном периоде – нарушение моторно-эвакуаторной функции культи желудка и отводящей петли — так называемого Ру-синдрома (Ру-стаз-синдром, см. стр. 252) или синдром позднего опорожнения желудка (Delayed Gastric Emptying). Этот специфический для резекции желудка с Y-образным анастомозом симптомокомплекс впервые описал J. Mathias с соавт. (1985), характеризующийся задержкой опорожнения желудка в отводящую тощую петлю при наличии неконстриктивного гастроеюнального анастомоза [278].

Субтотальная проксимальная резекция желудка (гемигастрэктомия) (рис.77). Показана при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста.

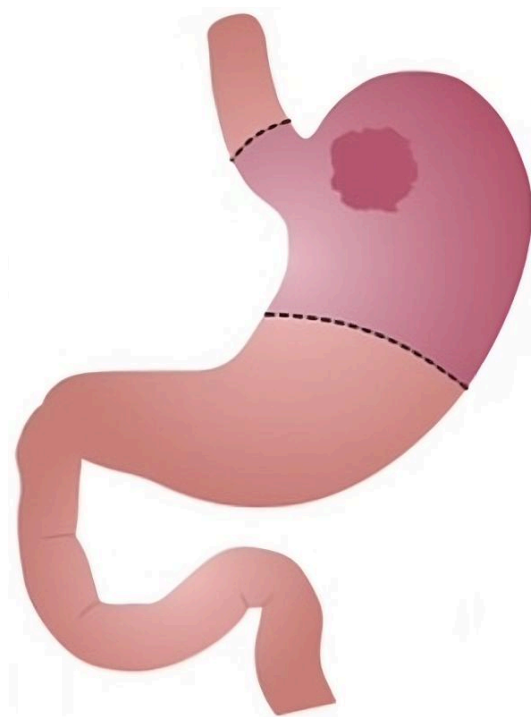


Рис. 77 Проксимальная резекция желудка. Схема

Эта операция выполняется при раке кардиоэзофагельного перехода 2-го и 3-го типа по Зиверту и субкардиального отдела желудка при отсутствии прорастания серозной оболочки органа, при отсутствии поражения над- и подпилорических лимфоузлов и при умеренной и высокой дифференцировки опухоли. В остальных случаях рекомендована гастрэктомия желудка с лимфодиссекцией D2.

Одним из вариантов реконструкции при проксимальной резекции желудка является Double-tract реконструкция (реконструкция двойного пути) (**рис. 78**), преимуществами которой является:

- сохранение культи желудка, как гастринпродуцирующего органа;
- сохранение физиологического пассажа пищи;
- меньшая потеря массы тела;
- снижение дефицита витамина B12;
- снижение развития гипокальциемии, остеопороза, анемии;

Многими авторами проксимальная субтотальная резекция желудка не рассматривается как радикальный вариант лечения рака желудка в связи с недостаточным объемом выполнения лимфодиссекции и функциональными расстройствами оперированного желудка.

Поэтому при раке проксимального отдела желудка предпочтение отдается гастрэктомии [1, 276, 277].

Гастрэктомия – полное удаление желудка (**рис. 79**). Показана при резектабельном раке желудка типа linitis plastica, недифференцированных

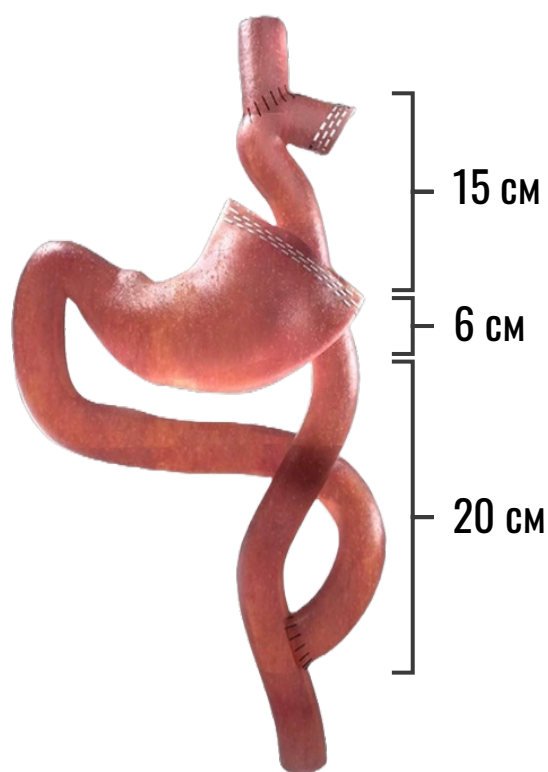


Рис. 78 Проксимальная резекция с Double-tract реконструкцией. Схема

формах рака, синдроме наследственного диффузного рака желудка, а также при локализации опухоли в верхней трети желудка.

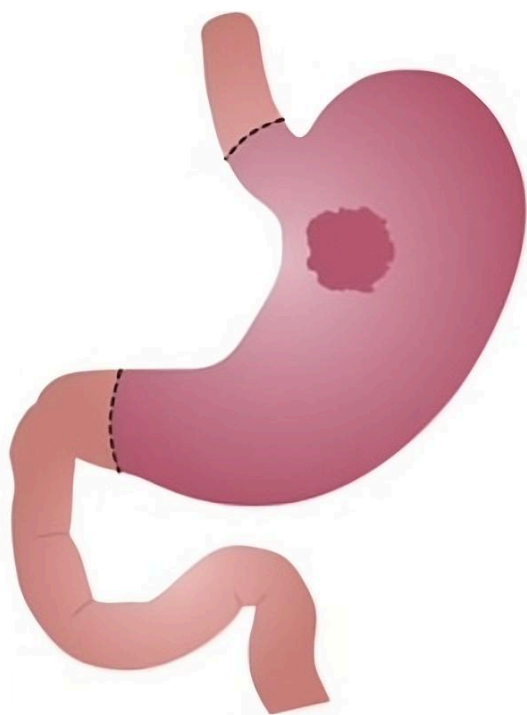


Рис. 79 Проксимальная резекция желудка. Схема

При гастрэктомии производится полное удаление единым блоком всего желудка с частичным или полным удалением обоих сальников и связочным аппаратом со всеми зонами регионарного метастазирования, что зависит от глубины поражения. Лимфаденэктомия выполняется вдоль печеночной артерии, чревного ствола, паракардиальной клетчатки, панкреатолиенальными лимфоузлами, по верхнему краю поджелудочной железы.

Гастрэктомия проводится при низкой степени дифференцировки опухоли, признаках инфильтративного роста, при переходе опухоли на среднюю треть тела желудка, перстневидноклеточном раке.

Объем радикальной операции по поводу рака желудка должен включать:

- удаление единым блоком пораженного желудка, или соответствующей его части с сальниками, клетчаткой и лимфатическими узлами регионарных зон;
- пересечение органа на расстоянии не менее 5 см от макроскопически определяемого края опухоли с отграниченным (типы I–II по Borrmann, 1926) типом роста и не менее 6–7 см при раке язвенно-инфильтративного и диффузного типов (типы III–IV по Borrmann, 1926).

Для подтверждения радикальности операции выполняют срочное морфологическое исследование краев резекции по линии пересечения органов при подозрении на их вовлечение в опухолевый процесс [1, 266, 267].

Методы реконструкции после гастрэктомии

Несмотря на многолетнюю историю вопроса, проблема оптимального способа восстановления непрерывности пищеварительной системы после гастрэктомии до настоящего времени не нашла своего окончательного решения. Постгастрэктомические функциональные расстройства нарушают процессы пищеварения, ощутимо снижая качество жизни прооперированных больных, ухудшая их нутритивный статус, зачастую приводя к необходимости пожизненной диетической и медикаментозной коррекции и, в тяжелых случаях, инвалидизации. Нутритивная недостаточность после гастрэктомии развивается у 87% пациентов, из которых около 15% уже на момент постановки диагноза имеют потерю массы тела 10% и более за 6 месяцев. В связи с этим, вопрос о выборе метода реконструкции пищеварительной системы после удаления желудка, обеспечивающего оптимальное качество жизни, компенсацию пищеварительных функций, поддержание приемлемого нутритивного статуса, не теряет своей актуальности [279].

На сегодняшний день в литературе описано более 70 различных вариантов реконструкций после гастрэктомии, многие из которых используются и в оперативной практике [281].

Выбор варианта реконструктивной пластики зависит от объема выполненной операции, индивидуальных особенностей анатомического строения брыжейки тонкой кишки пациента, в некоторых случаях – от индивидуального опыта оперирующего хирурга.

Изначально основным вариантом реконструкции ЖКТ после гастрэктомии было создание анастомоза напрямую между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой или пищеводом и петлей тощей кишки, что практически сразу же принесло с собой недопустимо высокую частоту целого ряда функциональных

расстройств, связанных с самой методологией оперативных вмешательств, и прежде всего — рефлюкса желчи и кишечного содержимого в проксимальные отделы пищеварительной трубки. Неизбежная проблема желчного эзофагеального рефлюкса при этих вариантах реконструкции была решена за счет совершенствования реконструкции на выключенной по Ру петле тощей кишки

Формирование эзофагоэнтероанастомоза на отключенной петле по методу Ру (рис. 80а). Повторно внимание хирургического сообщества на преимущества Y-образной реконструкции в ходе гастрэктомии обратил Томас Опп, который представил в 1947 г. убедительные доказательства, с одной стороны, негативных последствий пищевода рефлюкса и, с другой стороны, реальной возможности его профилактики формированием эзофагоэнтероанастомоза по Ру.

Тощую кишку пересекают на расстоянии 25–30 см от связки Трейтца и формируют межкишечный анастомоз на расстоянии не менее 40 см от пищеводно-кишечного анастомоза. Отводящую кишку располагают впередибодочно.

Широкое применение реконструкции по Ру объясняется ее простотой и относительной надежностью, за счет формирования минимального количества анастомозов. Основной задачей данной реконструкции, является предотвращение желчного рефлюкса, который приводит к эзофагиту, анастомозиту, формированию рубцовых стриктур и кровотечениям.

Хирурги, гастроэнтерологи и физиологи всегда уделяли особое внимание реконструкциям с сохранением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, справедливо считая эти способы наиболее физиологичными [281]. Одним из таких методов является операция с реконструкцией «двойной тракт».

Метод реконструкции по типу двойного пути (Double tract) (рис. 80б) был впервые описан K.Kajitani and J.Sato в Японии в 1965 г. Данная методика получила широкое распространение в азиатских странах при проксимальной резекции желудка как при открытых, так и при лапароскопических операциях.

При гастрэктомии методика Double tract применяется достаточно редко [279]. В ходе выполнения операции после отсечения желудка культя 12-ти п.к. не ушивается, оставаясь открытой. Далее, после выполнения реконструктивного этапа по методу Ру, на 20 см дистальнее эзофагоэнтероанастомоза формируют соустье по типу «конец-в-бок» между 12-ти п.к. и Ру-петлей. В настоящее время в отличие от оригинальной техники, анастомоз между двенадцатиперстной и

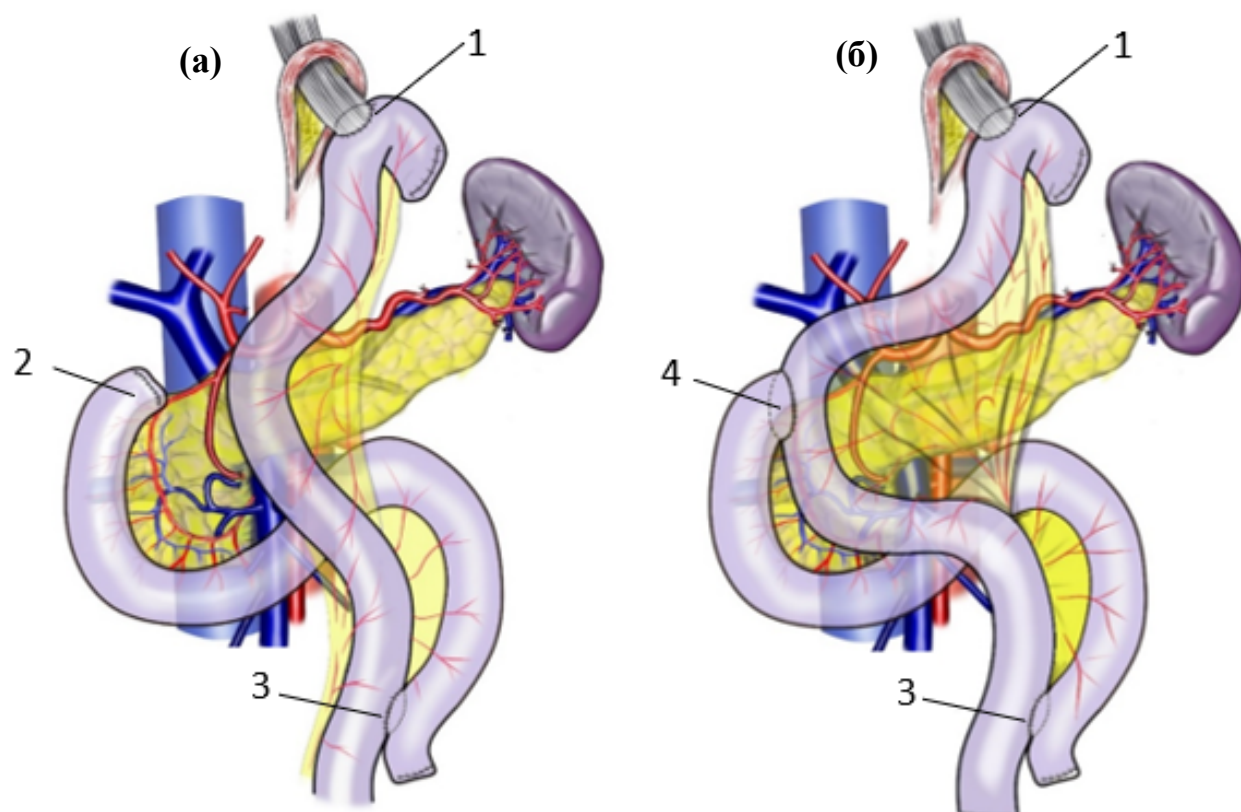


Рис. 80 Схема реконструкции при гастрэктомии:

(а) – по Ру; (б) – с реконструкцией Double-tract. 1 – эзофаго-энтероанастомоз, 2 – культя 12-ти п.к, 3 – межищечный анастомоз, 4 – дуодено-энтероанастомоз

Дербенев С.Н, 2024 [279]

тощей кишкой формируют на расстоянии 35–40 см дистальнее эзофагоэнтероанастомоза. Этот вид реконструкции обладает рядом физиологических преимуществ [282].

В попытке адекватного замещения функции желудка Хант и позже Лоуренс предложили варианты формирования тонкокишечного резервуара в проксимальном участке отводящей петли (**рис. 81**).

При реконструкции по Ханту-Лоуренсу тощая кишка всегда проводится позадибодочно, где формируется резервуар длиной 15–20 см, за счет продольного ушивания между собой двух петель тощей кишки (**рис. 81а**). Далее формируют чаще всего циркулярный степлерный эзофаго-энтероанастомоз по типу «конец-в-бок» (**рис. 81б**), после чего техническое отверстие ушивают.

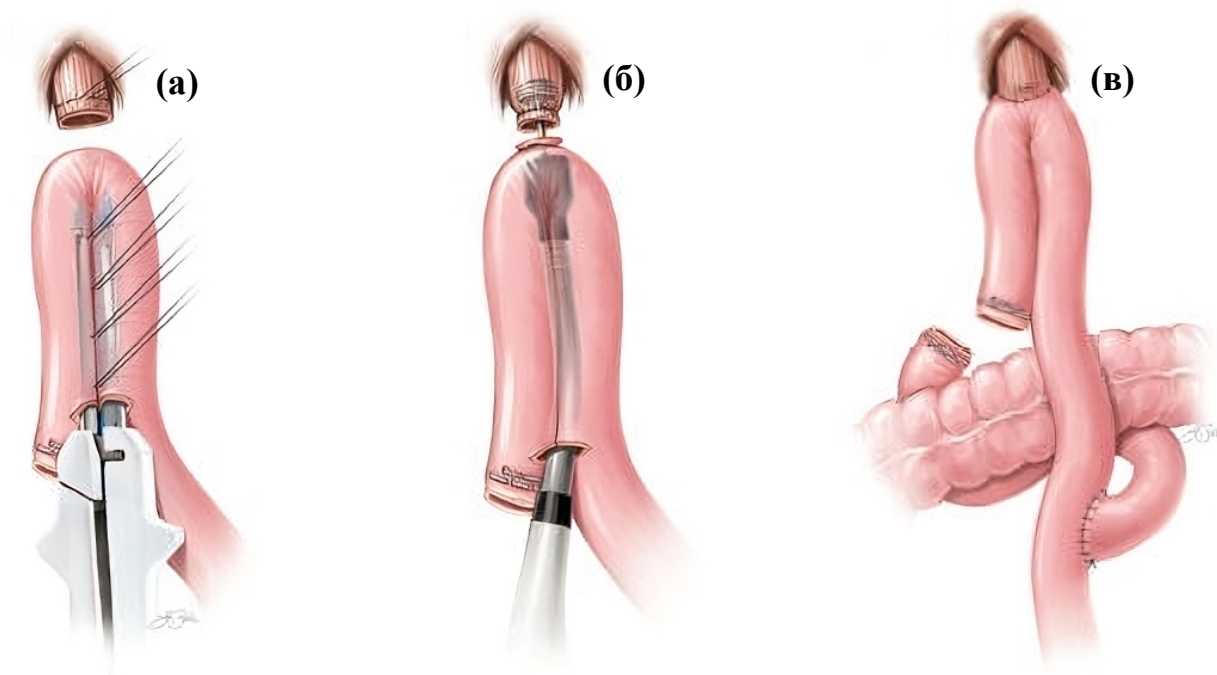


Рис. 81 Этапы реконструкции по Ханту-Лоуренсу.
Пояснение в тексте.

Анастомоз по типу «конец-в-бок» между приводящей и отводящей петлями формируют на расстоянии 20–30 см от резервуара (**рис. 81в**).

В настоящее время есть варианты реконструкции с созданием J-образного, Ω-образного, S-образного и аборального резервуаров (**рис. 82**).

Ω-образный мешок отличается от J-образного тем, что энтероэнтеростомическое отверстие распространяется не на всю длину эзофагоеюноанастомоза. S-образный – использование антиперистальтической тонкокишечной вставки для пластики. Аборальный резервуар выполняется путем формирования вместо обычного Y-анастомоза «конец-в-бок» приводящей и отводящей петель тощей кишки с формированием антиперистальтического еюно-еюноанастомоза «бок-в-бок» на протяжении 15 см.

По мнению ряда авторов, создание тонкокишечного резервуара обеспечивает снижение частоты возникновения демпинг-синдрома, предотвращает резкое снижения массы тела и регургитацию желчи в раннем и

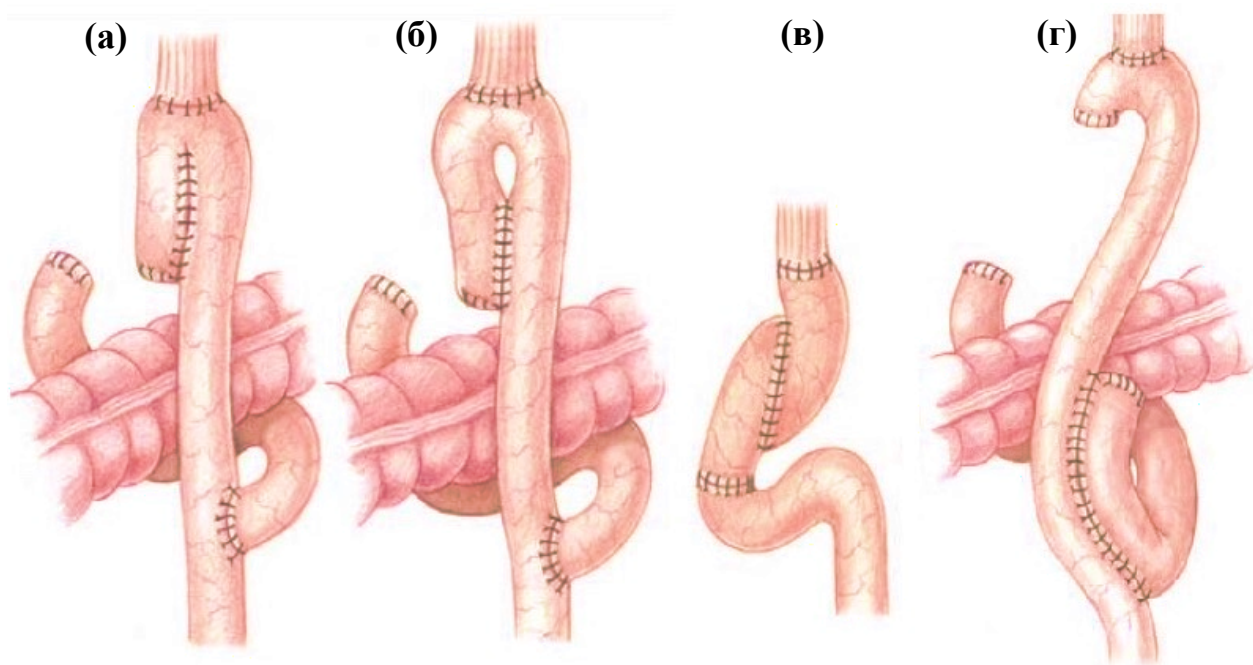


Рис. 82 Варианты реконструкции с формированием резервуаров
(а) – J-образный; (б) – Ω-образный; (в) – S-образный; (г) – аборальный
Nadrowski, L., 2003 [283]

отдаленном послеоперационном периодах, а также улучшает качество жизни пациентов [281].

Несмотря на множество вариантов реконструктивных операций после гастрэктомии мы предпочитаем выполнять разработанный нами способ выполнения гастрэктомии, включающий формирование пищеводно-кишечного анастомоза между пищеводом и петлей тощей кишки, отличающийся тем, что на отключенной по Ру петле на расстоянии около 15 см от энтероэнтероанастомоза формируют впередиободочный арефлюксный муфтообразный эзофагоэнтероанастомоз по типу Бондаря, после чего на расстоянии около 12 сантиметров от пищеводно-кишечного анастомоза формируют анастомоз «бок-в-бок» между слепым и отводящим концами петли (**рис. 83**) [284].

Технические результаты, на достижение которых направлено наше изобретение, заключаются в снижении травматичности выполнения

гастрэктомии и повышении степени компенсации резервуарной функции удаленного желудка тощей кишкой.

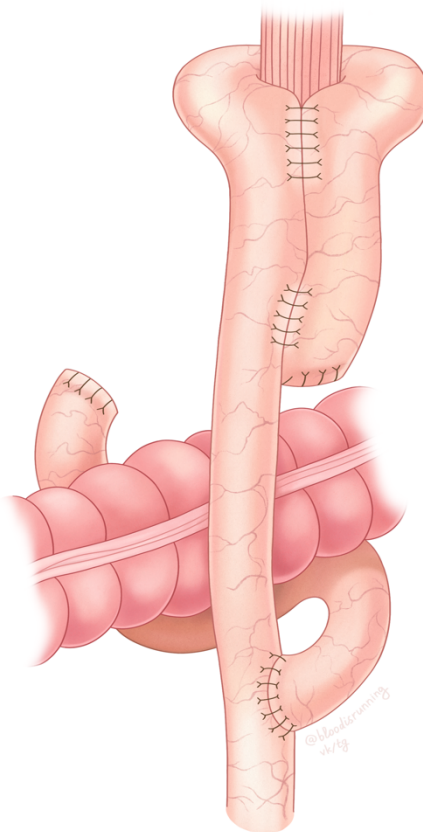


Рис. 83 Авторский вариант выполнения гастрэктомии.

Пояснение в тексте.

Простота, надежность и пониженная травматичность предлагаемого способа обеспечиваются за счет уменьшения количества анастомозов и небольшой длины самих анастомозов.

Однако следует отметить, что функция желудка как резервуара не может быть полностью восстановлена ни одной из операций.

При непосредственном распространении опухоли на соседние органы и анатомические структуры (печень, поджелудочную железу, ободочную кишку, диафрагму) выполняют комбинированные операции [1]. Наиболее частой комбинированной операцией при местно-распространенном раке желудка является комбинированная гастрэктомия (или субтотальная резекция желудка) с удалением селезенки и дистальной части поджелудочной железы с

лимфатическими узлами – *расширенная гастрэктомия* (спленопанкреатогастрэктомия), или гастрэктомия с резекцией брыжейки поперечной ободочной кишки [277].

Спленэктомия

Выполнение спленэктомии при раке желудка в настоящее время признано нецелесообразным, поскольку не оказывает влияния на прогноз, повышает частоту осложнений и летальность.

Спленэктомия при хирургическом лечении рака желудка показана при:

- непосредственном распространении опухоли на селезенку;
- локализации T3–4 опухоли на задней стенке и большой кривизне верхней трети тела желудка (альтернативой может явиться 10 группы лимфоузлов);
- интраоперационной травме (техническая спленэктомия);
- наличии определяемых метастазов в лимфатических узлах ворот селезенки;
- инвазии опухолью хвоста поджелудочной железы и селезеночных сосудов [1].

Не показана:

- локализация опухоли в нижней трети желудка
- локализация опухоли по передней стенке и малой кривизне желудка
- глубина инвазии T1–T2

Лимфодиссекция

В соответствии с вышеописанной TNM-классификацией, 2017 определяют объемы лимфодиссекции при раке желудка:

- **D0** – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление лимфатических узлов 1 этапа;

- **D1** (стандартная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1 этапа (группы 1–6);
- **D2** (расширенная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1 и 2 этапов (перигастральные, лимфатические узлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки, группы 1–11, 12а, 14v);
- **D3** (парааортальная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1, 2 и 3 этапов.

Объем D2-лимфодиссекции варьирует в зависимости от локализации опухоли в желудке и типа хирургического вмешательства (дистальная или проксимальная субтотальная резекция, гастрэктомия);

При «раннем» РЖ допускается неполное удаление лимфатических узлов 2 этапа, так называемая лимфодиссекция D1+.

Удаление 13, 14а, 15 групп лимфатических узлов не входит в объем D3-лимфодиссекции в связи с крайне неблагоприятным прогнозом при их метастатическом поражении.

Согласно TNM-классификации поражение лимфатических узлов 3 порядка классифицируется как M1.

Поражение регионарных лимфатических узлов при раке желудка – один из ведущих прогностических факторов. Общая частота лимфогенного метастазирования напрямую зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения лимфатических узлов не превышает 10–15%, а при опухолях категории T4b достигает 90%. Наиболее часто при РЖ поражаются лимфатические узлы 1 и 2 порядка (№ 1–11) – 15,7 и 20,3% соответственно.

При T1 опухолях желудка адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии является удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов № 7, 8а, 9 групп (лимфаденэктомия D1+) [1].

Стандартным объемом вмешательства на лимфатической системе при РЖ в настоящее время считают удаление лимфатических узлов 1 и 2 порядка –

лимфодиссекция D2. Выполнение парааортальной лимфаденэктомии (D3) нецелесообразно, поскольку она не улучшает выживаемость пациентов и сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений [1].

Варианты лимфодиссекции при гастрэктомии [1]:

- *D1-лимфодиссекция* – удаление 1–7 групп лимфатических узлов;
- *D1+ лимфодиссекция* – удаление 1–7, 8a, 9, 11p групп лимфатических узлов (+110 группы при переходе опухоли на пищевод);
- *D2-лимфодиссекция* – удаление 1–7, 8a, 9, 10, 11p, 11d и 12a групп лимфатических узлов (+19, 20, 110 и 111 групп лимфоузлов при переходе опухоли на пищевод).

Варианты лимфодиссекции при дистальной резекции желудка:

- *D1-лимфодиссекция* – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6 и 7 групп лимфатических узлов;
- *D1+ лимфодиссекция* – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8a, 9 групп лимфатических узлов;
- *D2-лимфодиссекция* – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p и 12a групп лимфатических узлов [1].

Варианты лимфодиссекции при проксимальной резекции желудка:

- *D1-лимфодиссекция* – удаление 1, 2, 3a, 4sb, 4sa и 7 групп лимфатических узлов;
- *D1+ лимфодиссекция* – удаление 1, 2, 3a, 4sb, 4sa и 7 групп ЛУ, а также лимфатических узлов 8a, 9 и 11p групп (+110 группы ЛУ при переходе опухоли на пищевод);
- *D2-лимфодиссекция* – не предусмотрена [1].

Паллиативные и симптоматические операции

Паллиативные резекции желудка выполняют в случае наличия отдаленных метастазов и при развитии жизнеугрожающих осложнений, вызванных опухолевым процессом (продолжающееся или рецидивирующее кровотечение, перфорация опухоли, стеноз) в том случае, когда резекцию возможно выполнить без технических трудностей, а также при олигометастатической болезни при возможности выполнения операции R0. Описаны отдельные случаи длительного выживания пациентов после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга. Также этот метод применим при переходе исходно диссеминированного или исходно нерезектабельного местно-распространенного процесса в операбельное состояние благодаря эффективности лекарственной терапии, что позволяет провести хирургическое лечение с целью достижения полного удаления опухоли R0.

Противопоказаниями к проведению паллиативной резекции являются сочетанные метастазы в брыжейку, брюшину, сальник; отдаленные метастазы в печень, головной мозг, кости, легкие и т. д., тяжелое общее состояние больного и первично неоперабельный местно-распространенный рак желудка.

Пациентам с множественными метастазами в брюшную полость, в надключичные и паховые области, с тяжелыми метаболическими нарушениями, резким похуданием, при отсутствии непроходимости или кровотечения не показано выполнение паллиативной резекции (гастрэктомии) и/или метастазэктомии.

Выполнение паллиативных операций в плановом порядке допускается при изолированном метастатическом поражении брюшины в сочетании с системной химиотерапией. Техника таких операций такая же, как и обычной резекции желудка, но без удаления лимфатических узлов второго порядка (лимфодиссекция D1). Проведение внутрибрюшинной гипертермической и внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапии под давлением вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Паллиативные операции на некоторое время улучшают состояние пациента, уменьшают раковую интоксикацию, вселяют надежду на улучшение здоровья и качества жизни. В ряде случаев паллиативная резекция желудка может на некоторое время продлить жизнь пациента.

Целью симптоматических операций является улучшение общего состояния, устранение симптомов осложнений, вызванных опухолевым процессом. Такими операциями являются формирование обходного гастроэнтероанастомоза, гастростомия (эндоскопическая или открытая), питательная еюностомия, эндоскопическое стентирование зоны опухолевого стеноза с целью налаживания энтерального питания, избавление пациента от голодания [217, 277].

Гастроэнтеростомия – это операция по созданию обходного пути для пищи путем наложения соустья между желудком и тонкой кишкой (**рис. 84**). Показанием для операции является неоперабельный рак пилорического отдела желудка, декомпенсированный стеноз привратника.

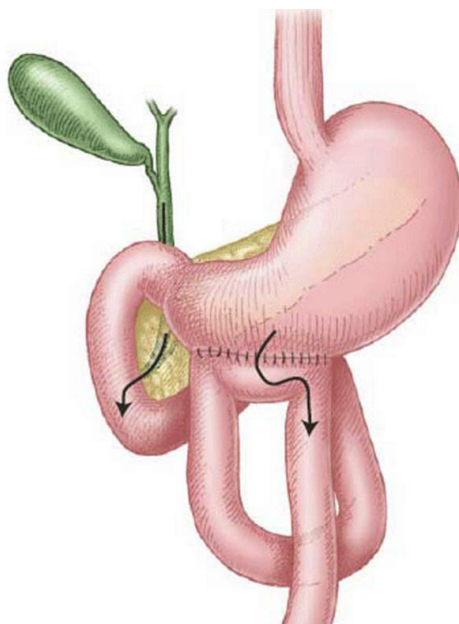


Рис. 84 Формирование обходного гастроэнтероанастомоза

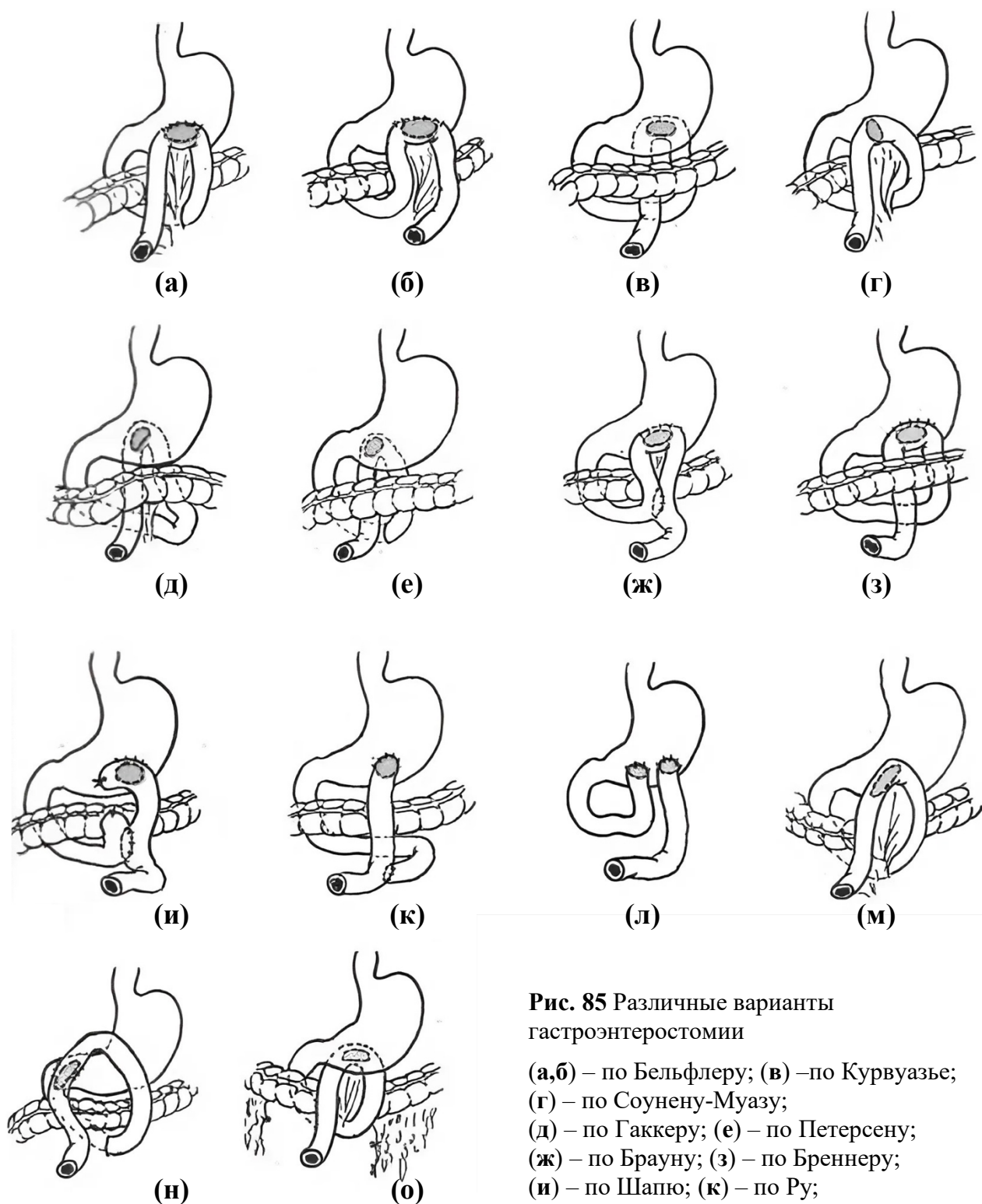


Рис. 85 Различные варианты
гастроэнтеростомии

(а,б) – по Бельфлеру; (в) – по Курвуазье;
(г) – по Соунену-Муазу;
(д) – по Гаккеру; (е) – по Петерсену;
(ж) – по Брауну; (з) – по Бреннеру;
(и) – по Шапю; (к) – по Ру;
(л) – по Шмилански; (м) – по Станишеву;
(н) – по Дельбе; (о) – по Леги.

Существует два типа гастроэнтеростомии:

- передняя – впредибодочная;
- задняя – позадибодочная.

При формировании анастомоза используют петлю тощей кишки на расстоянии на 50–60 см от связки Трейца (*flexura duodenojejunalis*). Эту петлю кишки соединяют с передней стенкой желудка впереди или позади поперечно-ободочной кишки на протяжении 10–12 см. Для предотвращения развития «порочного круга» на 10 см ниже желудочно-кишечного соустья формируют дополнительное межкишечное соустье (по Брауну) – **рис. 85ж** между приводящим и отводящим коленом, по типу «бок-в-бок. Различные варианты гастроэнтеростомии представлены на **рис. 85**

Гастростома (гастростомия) – хирургическая операция, заключающаяся в создании искусственного входа в полость желудка через переднюю брюшную стенку с целью кормления пациента при невозможности приема пищи через рот. Существует несколько методик гастростомий (по Витцелю, по Кардеру и по Топроверу). Идея гастростомии без лапаротомии PEG (акроним от англ. *percutaneous endoscopic gastrostomy* — чрескожная эндоскопическая гастростомия) впервые предложена в 1980 г. М. Gauderer. Эта техника приобрела широкую популярность, поскольку не требует общей анестезии или лапаротомии и сопровождается меньшим количеством осложнений [331, 332].

Техника выполнения PEG: первым этапом проводится фиброгастроскопия, во время которой выбирают наименее измененный и васкуляризированный участок на передней стенке желудка. В желудок insuffлируют воздух. Кончик эндоскопа упирают в переднюю стенку желудка с целью определения места наложения гастростомы за счет диафаноскопии передней брюшной стенки (как правило латеральнее белой линии живота). Для уточнения локализации этой точки переднюю брюшную стенку придавливают пальцем. После обработки операционного поля антисептиком и выполнения местной анестезии на всю толщину передней брюшной стенки производится надрез кожи тонким

остроконечным скальпелем в выбранной точке длиной 3 мм. Специальным троакаром под эндоскопическим контролем пунктируют желудок через кожу (**рис 86а**). После удаления стилета через канюлю троакара в желудок заводится длинную нить, которая захватывается биопсийными щипцами, эндоскоп извлекается (**рис 86б**). Проведенный через канюлю и извлеченный через рот конец нити связывается с нитью на конусе гастростомического катетера, последний при помощи нити заводится в желудок таким образом, чтобы его конус уперся в канюлю троакара (**рис 86в**). Гастростомический катетер вместе с канюлей проводят через стенку желудка и переднюю брюшную стенку до упора его торцевой опорой в переднюю стенку желудка (**рис 86г**). Пластиковый конус гастростомического зонда пропускают через центральное отверстие

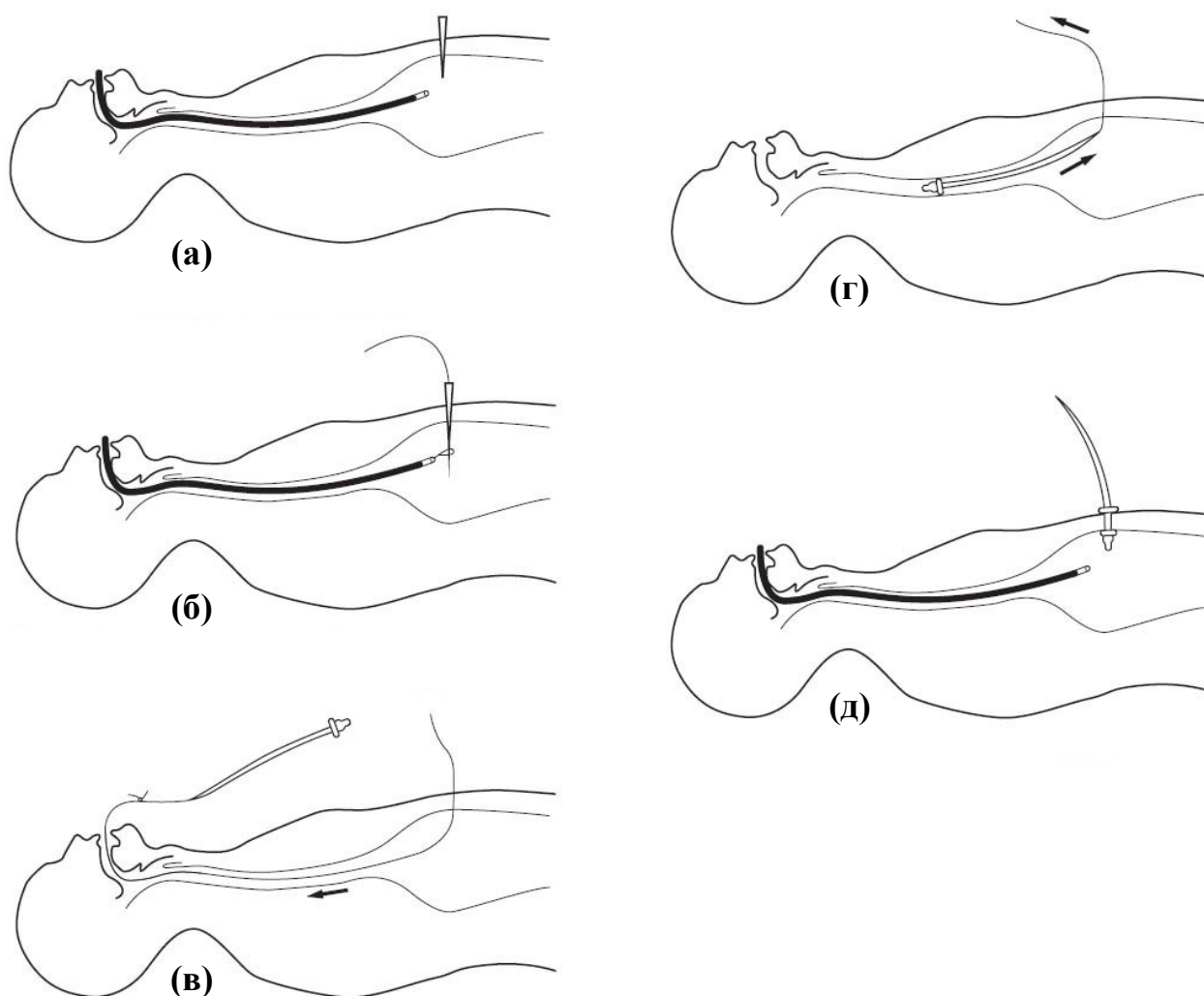


Рис. 86 Этапы чрескожной эндоскопической гастростомии
Пояснение в тексте

фиксирующей платы, а после этого через ее туннель. Плату смещают по катетеру до ее плотной фиксации, после чего конус отсекается и на внешнем конце стомы прикрепляется канюля для введения смеси для энтерального питания (**рис 86д**).

Преимуществами эндоскопической гастростомии является:

- возможность выполнения у пациентов с высоким операционным риском;
- требует только минимальной седации (нет необходимости в общем наркозе);
- может быть произведена в течение 15–30 минут;
- возможность проведения у постели пациента;
- имеет меньшую стоимость, чем гастростомия из лапаротомного доступа;
- уход за гастростомой, наложенной эндоскопическим методом, не требует никаких дополнительных мероприятий, прост и безопасен для пациента.

Недостатки:

- невозможность выполнения при выраженных нарушениях проходимости ротоглотки и пищевода;
- необходимое сближение передней стенки желудка с передней брюшной стенкой может быть затруднено у пациентов с субтотальной резекцией желудка в анамнезе, асцитом, выраженной гепатомегалией или выраженным ожирением.

После использования PEG-процедуры на протяжении трех десятилетий появилась внушительная статистика осложнений этой процедуры. Большинство неудач было обусловлено «слепой» пункцией желудка и возможностью повреждения толстой или тонкой кишки. Благодаря стараниям S. Rothenberg и K. Georgeson, лапароскопия решила эту проблему и позволила контролировать все интраоперационные шаги [331, 332].

Лапароскопическая гастростомия — самая распространенная из паллиативных операций, применяемых при непроходимости пищевода и ротоглотки, как в России, так и зарубежом (**рис. 87**).

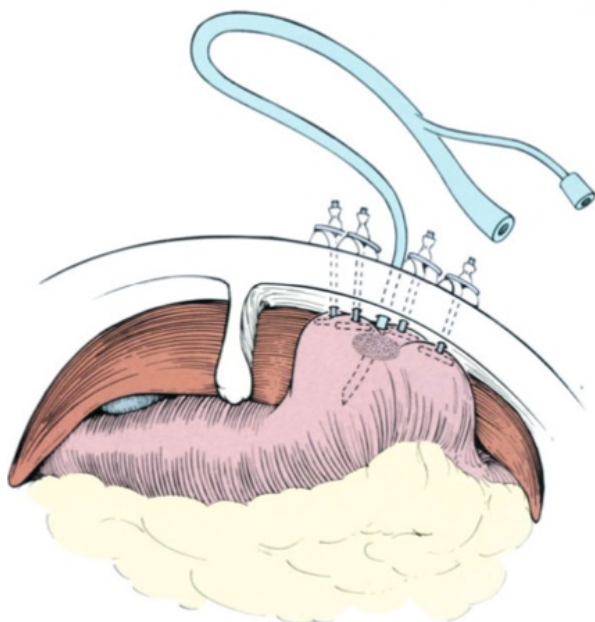


Рис. 87 Лапароскопическая гастростомия

В последние годы становится популярным использование специальных кнопочных гастростом MIC-KEY (США) и наборов фиксаторов Saf-T-Pexu для их установки.

MIC-KEY — низкопрофильная гастростомическая трубка (**рис.88**). Является прогрессивным шагом по сравнению со стандартными трубками (**рис.89**). Имеет проксимальный антирефлюксный клапан. Ее наличие не препятствует активному образу жизни и позволяет легко скрыть ее под одеждой, при необходимости обеспечивая поступление нутриентов и лекарственных препаратов в желудок.



Рис. 88 Низкопрофильная гастростомическая трубка MIC-KEY



Рис. 88 Стандартная гастростомическая трубка

Энтеральная стома (энтеростомия) – это хирургическая операция, при которой создается искусственное соустье (стома) между брюшной стенкой и тонкой кишкой для осуществления питания пациента.

Эта операция выполняется при метастатическом раке желудка с тотальным его поражением и развитием нарушений проходимости желудка, а также в случаях, когда не имеется технической возможности сформировать гастростому. Также возможно выполнение лапароскопическим доступом.

При сужении зоны энтеростомии и риске развития высокой тонкокишечной непроходимости дополнительно формируют межкишечное соустье по Брауну.

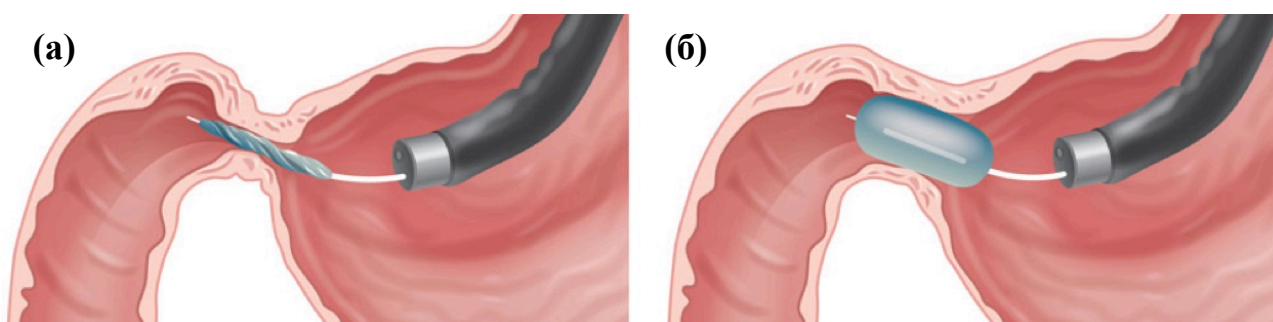


Рис. 89 Баллонная дилатация стриктуры выходного отдела желудка

(а) – хорошо смазанный баллон пропускается через канал эндоскопа и проводится через стриктуру; (б) – баллон раздувается жидким контрастом, водой или воздухом, с поддержанием давления в течение необходимого времени.

Shim K.N., 2015 [286]

Необходимость устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация (**рис. 89**), электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, установка внутрипросветных саморасправляющихся стентов (**рис. 90**).

Эндоскопические реканализации дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (ХТ, хирургическое лечение).

Стентирование зоны опухолевого стеноза – эндоскопическая техника позволяющая выполнить реканализацию зоны опухолевого стеноза за счет установки стентов различных характеристик (длина, диаметр, расширение, тип каркаса).

При невозможности установки саморасправляющегося стента показана чрескожная гастростомия или эндоскопическая гастроэнтеростомия под ЭУС наведением.

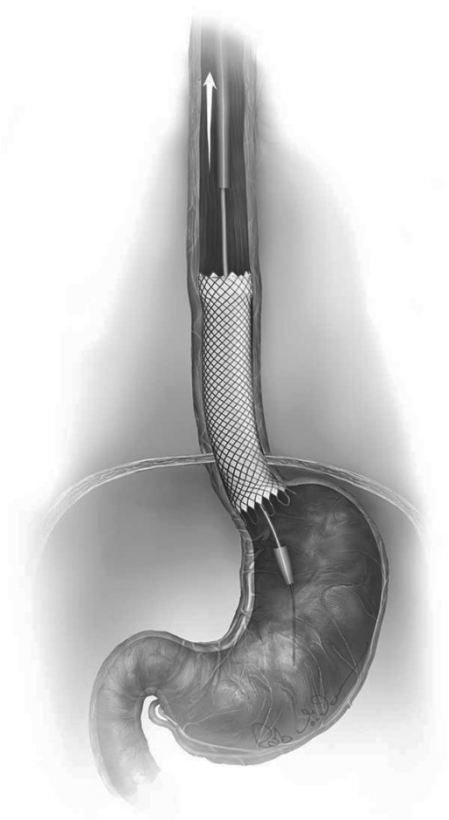


Рис. 90 Стентирование кардио-эзофагеального перехода

Эндоскопическая гастроэнтеростомия под ЭУС наведением (рис. 91)

на сегодняшний день является третьим вариантом лечения непроходимости выходного отдела желудка после гастроэнтеростомии и стентирования антрального отдела и 12-ти п.к.

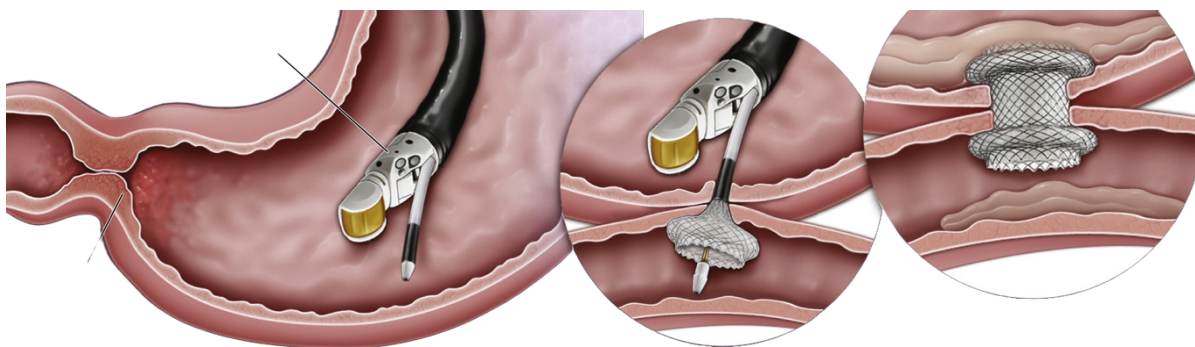


Рис. 91 Эндоскопическая гастроэнтеростомия под ЭУС наведением

Хирургическая гастроэнтеростомия и эндоскопическое стентирование обеспечивают сопоставимый технический и клинический результат; однако стентирование ограничено продолжительностью проходимости стента, а гастроэнтеростомия является более инвазивной и характеризуется более высокой частотой осложнений.

В последние годы все чаще используется эндоскопическая гастроэнтеростомия под ЭУС наведением.

Манипуляция проводится под общей анестезией с использованием 15–22 мм расширяющихся металлических стентов для создания соустья между желудком и тонкой кишкой. С помощью эхоэндоскопа с изогнутым датчиком с линейной решеткой определяется участок тонкой кишки (обычно проксимальный отдел тощей кишки), после чего стент продвигается через стенку желудка в тонкую кишку, где и разворачивается. Продвижение облегчается наконечником устройства, оснащенным монополярным электрокоагуционным электродом [285].

Пациентам с симптомным течением рака желудка показана оптимальная симптоматическая терапия, направленная на устранение симптомов заболевания, целью которой является профилактика и облегчение симптомов заболевания, поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. Меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни.

Пациентам с клинической картиной острого кровотечения показано срочное эндоскопическое исследование и системная гемостатическая терапия. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопический гемостаз. При невозможности или неэффективности последнего рекомендовано экстренное хирургическое вмешательство.

В качестве альтернативного метода контроля рецидивирующих опухолевых кровотечений при диссеминированном процессе в случае невозможности выполнения паллиативной резекции желудка рекомендована паллиативная лучевая терапия, которую проводят фракциями по 3,7 Гр два раза в день с интервалом не менее 6 часов в течение двух дней до СОД 14,8 Гр [287].

Также, дистанционная лучевая терапия может применяться в качестве обезболивающей терапии в случае метастатического поражения костей; режим ЛТ и объем облучения определяются в зависимости от локализации поражения и располагающихся в зоне облучения органов риска [287].

При планировании радикального и паллиативного лечения на основании проведенной оценки нутритивного статуса (**приложение 2**) пациентов показано проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки.

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Как и для ХТ, показанием для назначения ХЛТ может являться неадекватный объем хирургического лечения операбельного рака желудка:

1. Наличие видимой остаточной опухоли после хирургического вмешательства (R2-резекция желудка);

2. Наличие в краях резекции опухолевых клеток, найденных при гистологическом исследовании операционного материала (R1-резекция желудка);
3. Неадекватный, менее D2, объем лимфодиссекции.

В зону облучения включают ложе удаленной опухоли желудка, зону анастомоза и область лимфоузлов с наибольшим риском поражения метастазами в соответствии с локализацией первичной опухоли.

ХЛТ начинают на 29-й день после операции. На первом этапе проводят один 28-дневный цикл ХТ, далее с 29-го дня начинают ЛТ в режиме стандартного фракционирования в разовой дозе 1,8–2 Гр 5 дней в неделю до СОД 50–50,4 Гр в комбинации с ХТ, по окончании комбинированного лечения проводят еще 2 цикла ХТ.

ХЛТ неэффективна при диффузном типе по классификации Лаурена, в этом случае назначают ХТ. ХЛТ может быть применена для лечения изолированных местных рецидивов или олигометастатической болезни. Рекомендуемые режимы ХЛТ РЖ представлены в **табл. 10**.

Лекарственная терапия

При решении вопроса о назначении адъювантной или периоперационной ХТ при операбельных стадиях рака желудка возможен учет данных ретроспективного анализа ряда исследований, показавших, что при MSI-H в опухоли добавление адъювантной ХТ к оперативному лечению не улучшает выживаемость. Согласно последним рекомендациям ESMO пациентам с наличием MSI-H в опухоли, подвергшимся радикальному хирургическому лечению без неоадъювантной ХТ, адъювантная ХТ не рекомендуется.

Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях $pT > 2pN0$ и pT любое $pN +$ в режиме XELOX, который назначается через 3–6 недель после операции и проводится на

протяжении 6 месяцев, всего 8 курсов (табл. 11). Дополнение радикальной операции адъювантной ХТ улучшает безрецидивную 5-летнюю выживаемость на 15%, 5-летнюю общую выживаемость — на 8%. Возможно назначение ХТ при pT2N0 с признаками высокого риска рецидива болезни (низкодифференцированный рак, наличие лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии, возраст менее 50 лет или отсутствие D2 диссекции, патоморфологическое исследование менее 16 лимфоузлов).

Таблица 10. Рекомендуемые режимы химиолучевой терапии рака желудка

Режим химиотерапии (без лучевой терапии)	Цикличность	Дни введения в комбинации с ЛТ	Количество курсов до начала ЛТ	Количество курсов после ЛТ
Базовый режим				
5-фторурацил 425 мг/м ² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно; оба препарата вводятся в 1–5-й дни	Каждые 4 недели	Первые 4 дня ЛТ + последние 3 дня ЛТ	1	2
Альтернативные режимы				
Капецитабин 1500–2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приема (т. е. по 750– 1000 мг/м ² 2 раза в день) в 1–14-й дни Цикл 21 день	Каждые 3 недели	По 1250–1650 мг/м ² /сут. внутрь в два приема (т. е. по 625–825 мг/м ² 2 раза в день) в 1–5-й дни каждой недели в течение 5 недель ЛТ	1	2
Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й и 15-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно + 5- фторурацил по 1200 мг/м ² в/в 24- часовая инфузия в 1-й, 2-й, 15-й, 16-й дни	Каждые 4 недели	—	1	2

Таблица 10 (продолжение). *Рекомендуемые режимы химиолучевой терапии рака желудка*

5-фторурацил 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия в 1–5-й дни каждой недели в течение 5 недель	–	На фоне ЛТ	–	–
--	---	------------	---	---

Периоперационная (неoadъювантная) химиотерапия рака желудка

Рекомендована при опухоли сT>1Nлюбое и сTлюбоеN+. Предпочтительной программой является режим FLOT: 4 курса предоперационно, операция — через 4–6 недель после окончания четвертого курса, через 4–8 (максимум через 12) недель после операции — проведение еще 4 курсов в режиме FLOT вне зависимости от лечебного патоморфоза в опухоли. При невозможности проведения терапии в режиме FLOT возможными вариантами могут быть комбинации mFOLFOX6 (суммарно 8–12 курсов), XELOX (3 курса — до и 3 курса — после операции, суммарно — 6 курсов) или цисплатин + фторурацил (3 курса — до и 3 курса — после операции, суммарно — 6 курсов) с началом послеоперационного этапа через 4–6 недель после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 недель (**табл. 11**). При непереносимости режима FLOT в ходе периоперационной ХТ возможна редукция доз препаратов или его замена на режим mFOLFOX6.

В состав предоперационной лекарственной терапии может быть включен трастузумаб при выявлении гиперэкспрессии HER2 в опухоли или иммунотерапия (ниволумаб, пембролизумаб) — при MSI-H, что увеличивает частоту полных патоморфологических ответов с возможным положительным влиянием на выживаемость, однако результаты доказательных рандомизированных исследований отсутствуют.

Лекарственная терапия первично неоперабельного рака желудка (местнораспространенного/диссеминированного (стадия IV, M1) или метастатического/рецидивировавшего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода)

Пациентам данной группы показано паллиативное лекарственное лечение (табл. 11) либо симптоматическая терапия. Выбор лечебной тактики базируется на оценке общего состояния пациента, функциональных резервов организма, ожидаемой эффективности и токсичности противоопухолевой терапии. Задачей противоопухолевой лекарственной терапии является увеличение выживаемости пациентов и/или улучшение ее качества.

Принципы системной лекарственной терапии I линии рака желудка

- Двухкомпонентные режимы ХТ (дуплеты), рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, являются равно эффективными и взаимозаменяемыми. Стандартом является комбинация производных платины с фторпиримидином (XELOX, mFOLFOX6).
- Трехкомпонентные режимы ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFIRINOX) могут быть назначены больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии. Целью назначения может быть достижение быстрого и максимального эффекта, перевод заболевания из неоперабельного в операбельное состояние, особенно при обширном местном распространении процесса.
- При выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний,

токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли, наличие MSI и уровень экспрессии PD-L1.

- При гиперэкспрессии/амплификации HER2 в состав I линии лечения должен быть включен трастузумаб: 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 недели или 4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) 1 раз в 2 недели или 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно.
- При MSI-H или экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 к стандартным дуплетам XELOX или mFOLFOX6 в I линии целесообразно добавление ниволумаба.
- Комбинация ниволумаба с платиновыми дуплетами XELOX или mFOLFOX6 в I линии при аденокарциноме желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 приводит к увеличению как времени до прогрессирования (с 6 до 7,7 месяцев), так и общей выживаемости (с 11,1 до 14,4 месяцев), что позволяет рекомендовать данную комбинацию в качестве I линии лечения. При MSI-H в опухоли комбинация ниволумаба с ХТ по сравнению с ХТ (без ниволумаба) увеличила объективный эффект с 39% до 55%, медиану общей выживаемости — с 12,3 месяцев до 38,7 месяцев. Лечение проводили до прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности, в случае прекращения ХТ до наступления прогрессирования заболевания продолжали монотерапию ниволумабом до регистрации прогрессирования процесса, при его отсутствии — до 2 лет. Единичные публикации свидетельствуют о возможности сокращения длительности терапии ниволумабом до 1 года.
- При MSI-H или экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 в опухоли в качестве I линии лечения рекомендуется комбинация ХТ «оксалиплатин + капецитабин» (CAPOX = XELOX) с пембролизумабом.
- Добавление пембролизумаба к режимам «цисплатин + фторурацил» (FP) или «оксалиплатин + капецитабин» (CAPOX) в качестве I линии терапии при распространенном HER2-негативном РЖ или пищеводно-желудочного перехода достоверно увеличивает частоту объективных

ответов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Преимущества от добавления пембролизумаба наблюдаются у пациентов с MSI-H или при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 , а также при комбинации пембролизумаба с режимом CAPOX.

- Применение антрациклинов в терапии I линии не целесообразно: по данным крупного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективность режима FOLFIRI равна эффективности режима ECX в I линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости.
- При наличии индивидуальных противопоказаний для назначения стандартных режимов рекомендуется использование комбинаций, обладающих сопоставимой эффективностью, но с более благоприятным токсическим профилем.
- Важно строго придерживаться рекомендованных дозировок и графика введения препаратов, входящих в комбинацию. Корректировка доз и графика осуществляется в зависимости от клинических показаний.
- Допускается назначение альтернативных режимов ХТ с учетом доступности лекарств, предпочтений больного и наличия противопоказаний.
- Инфузионное введение 5-фторурацила эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении 5-фторурацила, замена инфузионного введения струйным не допустима.
- Эквивалентом инфузионному введению 5-фторурацила является капецитабин.
- Цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата определяется токсическим профилем.
- При наличии метастазов рака желудка в костях, помимо ХТ, могут быть назначены бисфосфонаты (золедроновая кислота) или деносумаб, по показаниям — ЛТ с анальгезирующей целью.
- У пациентов пожилого и старческого возраста и/или в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней

степени тяжести возможно начало лечения с режимов XELOX/mFOLFOX6 с исходной редукцией доз препаратов на 40% и возможностью эскалации доз после улучшения состояния или монокимиотерапия.

- При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.
- При назначении тройных комбинаций XT (FLOT, DCF, mDCF, FOLFIRINOX, модифицированный FOLFIRINOX) рекомендовано назначение первичной или вторичной профилактики Г-КСФ: например, филграстим по 5 мкг/кг (возможно округление разовой дозы до 300 мкг) п/к через 24–72 часа после завершения курса терапии и до восстановления нормального абсолютного числа нейтрофилов после максимального их падения или других Г-КСФ.

Таблица 11. Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
Комбинированные режимы химиотерапии				
CF	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	Каждые 4 недели
	5-Фторурацил	1000 мг/м ² в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
XP	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 недели
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки	1-14	
XPXELOX	Оксалиплатин	100-130 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 недели
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1-14	

Таблица 11 (продолжение). *Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка*

mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
T-XP²	Трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 недели
	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1-14	
T-XELOX²	Трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 недели
	Оксалиплатин ¹	100-130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1-14	
T-mFOLFOX6²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
CF	Доцетаксел	75 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	Цисплатин	75 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	750 мг/м ² /сут в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
mDCF	Доцетаксел	40 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	

Таблица 11 (продолжение). *Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка*

	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
	Цисплатин	40 мг/м ² в/в	1	
FLOT	Доцетаксел	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	2600 мг/м ² в/в 24 часа ³	1	
FOLFIRINOX	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	250-400 мг/м ² в/в струйно + 2200-2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
T-mDCF²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Доцетаксел	40 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
	Цисплатин	40 мг/м ² в/в	1	

Таблица 11 (продолжение). *Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка*

T-FLOT²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Доцетаксел	50 мг/м ² в/в	1	
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
T-FOLFIRI²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	250-400 мг/м ² в/в струйно + 2200- 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
T-FOLFIRINOX²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	250-400 мг/м ² в/в струйно + 2200- 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
N+XELOX (только при экспрессии PD-L1 CPS >5 или MSI-H)⁴	Ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 недели
	Оксалиплатин ¹	100-130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1-14	

Таблица 11 (продолжение). *Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка*

N+mFOLFOX6 (только при экспрессии PD-L1 CPS >5 или MSI-H)	Ниволумаб	240 мг	1	Каждые 2 недели
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
Пембролизумаб + XELOX (только при PD-L1 CPS >10 или MSI-H)	Пембролизумаб	200 мг	1	Каждые 3 недели
	Оксалиплатин	130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1-14	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных пациентов)				
–	5-Фторурацил	800 мг/м ² /сут в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	Каждые 3-4 недели
–	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
	5-Фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1	
–	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1-14	Каждые 3 недели
–	Иринотекан	250 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 недели
–	Иринотекан	150-180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 недели
–	Доцетаксел	60-75 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 недели
–	Паклитаксел	135-175 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 недели
–	Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1,18, 15	Каждые 4 недели

¹ – При диссеминированном РЖ возможно применение разовой дозы 100 мг/м2.

² – Только для HER2-положительных вариантов.

³ – Возможно увеличение времени инфузии до 48 часов.

Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли, 2023 [287]

Продолжительность лекарственной терапии

Рекомендуется проведение ХТ I линии на протяжении 18 недель (6 трехнедельных курсов или 9 двухнедельных курсов) с последующим наблюдением до прогрессирования болезни. Роль поддерживающей ХТ фторпиримидинами изучается. Возможно проведение ХТ I линии до прогрессирования болезни. При назначении в I линии лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода трастузумаба или иммунотерапии рекомендуется их продолжение после окончания ХТ до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности.

Тактика лекарственной терапии при прогрессировании болезни в процессе или после окончания I линии лечения/адьювантной химиотерапии

При определении показаний к проведению II линии лечения необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональное состояние внутренних органов, а также наличие или отсутствие осложнений опухолевого процесса (кровотечение, угроза перфорации полого органа, сдавление внутренних органов и т.д.). При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса показана симптоматическая терапия. После принятия решения о проведении II линии лекарственной терапии при выборе конкретного режима лечения необходимо учесть:

- наличие остаточных побочных эффектов предыдущего режима лечения;
- имеющуюся и потенциальную кумулятивную токсичность;
- возможность перекрестной резистентности и токсичности;
- эффективность режима I линии;
- длительность интервала без лечения, который исчисляется от даты введения последней дозы препаратов I линии или адьювантной ХТ до момента регистрации прогрессирования процесса на основании жалоб и/или данных объективных методов обследования.

При регистрации прогрессирования болезни через 3 месяца и более после окончания ХТ I линии (для адъювантной ХТ — через 6 и более месяцев) возможна реинтродукция режима I линии лечения. При регистрации прогрессирования процесса на фоне ХТ I линии или адъювантной ХТ или в течение интервала без лечения менее 3 месяцев от даты окончания I линии лечения (для адъювантной ХТ < 6 месяцев) показана смена режима. В качестве II линии терапии рекомендуется использовать препараты, не вошедшие в режим I линии. Таксаны и иринотекан равно эффективны во II линии ХТ. Вопрос о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией остается открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы.

При HER2-позитивном диссеминированном РЖ продолжение введения трастузумаба во II линии лечения оказалось неэффективным по сравнению с ХТ без трастузумаба. Назначение трастузумаба дерукстекана (T-DXd) во II и последующих линиях приводит к увеличению медианы общей выживаемости с 8,9 месяцев до 12,5 месяцев по сравнению со стандартной ХТ. При сохранении HER2-позитивности в опухоли после прогрессирования на I линии может обсуждаться вопрос о продолжении введения трастузумаба со сменой режима ХТ в случае длительного интервала без ХТ.

Применение рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом статистически значимо увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией или паклитакселом, в связи с чем предпочтительно назначение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. При наличии полинейропатии или при прогрессировании болезни на фоне таксанов возможно назначение комбинации рамуцирумаба с иринотеканом или режимом FOLFIRI. Длительность терапии II и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью и может проводиться до прогрессирования заболевания. Рекомендуемые режимы II линии лекарственного лечения РЖ представлены в **табл. 12**.

Вопрос о проведении III и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса больного, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности лекарственных препаратов, желания больного. Помимо лекарственных препаратов по выбору врача могут быть рекомендованы следующие опции:

- Пембролизумаб рекомендуется к применению во II линии при PD-L1 CPS ≥ 10 или MSI-H, в последующих линиях лечения – при PD-L1 CPS ≥ 1 .
- Иммунотерапия ниволумабом (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в III и последующих линиях лечения увеличивает как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость по сравнению с оптимальной симптоматической терапией вне зависимости от экспрессии PD-L1 в азиатской популяции больных. Эффективность ниволумаба подтверждена и в европейской популяции пациентов.
- При рефрактерном к ХТ РЖ в III и последующих линиях терапии рекомендуется регорафениб, который по сравнению с плацебо в III и последующих линиях лечения значительно увеличивает общую выживаемость при 12-месячной выживаемости 19% против 6% для плацебо, равно как и выживаемость без прогрессирования, а также увеличивает время до снижения качества жизни. Регорафениб назначают по 160 мг в сутки с 1 по 21 день с последующим 7-дневным перерывом. С целью улучшения переносимости лечения возможен альтернативный режим назначения: последовательная эскалация суточной дозы препарата на первом курсе при отсутствии побочных явлений (80 мг/сут. — на первой неделе, 120 мг/сут. — на второй неделе, на третьей неделе — по 160 мг/сут., затем — перерыв 1 неделя; следующие курсы проводят в максимально переносимой суточной дозе, достигнутой на первом курсе).

Для лечения опухолей, позитивных по слиянию NTRK генов, вне зависимости от локализации первичного очага во II линии лечения может быть рекомендовано назначение ларотректиниба по 100 мг 2 раза в день непрерывно до прогрессирования процесса.

Решение о назначении препаратов должно приниматься на врачебном консилиуме или врачебной комиссии с соответствующей записью в медицинской документации.

Таблица 12. Рекомендуемые режимы II и последующих линий лекарственной терапии рака желудка.

Препарат	Доза в мг/м ² , способ введения	Дни введения	Цикличность
Монотерапия			
Иринотекан	250-300 мг/м ² в/в	1	Каждый 21 день
Иринотекан	150-180 мг/м ² в/в	1	Каждые 14 дней
Доцетаксел	60-75 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1,8,15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1	Каждые 14 дней
Пембролизумаб	2 мг/кг или 200 мг в/в	1	Каждые 21 день
Пембролизумаб	400 мг в/в	1	Каждые 6 недель
Ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в/в	1	Каждые 14 дней
Ниволумаб	480 мг в/в	1	Каждые 28 дней
Ниволумаб	360 мг в/в	1	Каждые 21 день
Трастузумаб-дерукстекан	6,4 мг/кг в/в	1	Каждые 21 день
Ларотректиниб	По 100 мг 2 раза в день, ежедневно		Непрерывно
Регорафениб	По 160 мг в сутки 1 раз в день	1-21	Каждые 28 дней
Комбинированные режимы			
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1,15	Каждые 28 дней
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1,8,15	
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1,15	Каждые 28 дней
Иринотекан	150-180 мг/м ² в/в	1,15	

Таблица 12 (продолжение). Рекомендуемые режимы II и последующих линий лекарственной терапии рака желудка.

Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1,15	Каждые 28 дней
Иринотекан	150-180 мг/м ² в/в	1,15	
Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1,15	
5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46-48 часов	1,15	
Иринотекан	60 мг/м ² в/в	1,8	Каждые 21 день
Цисплатин	30 мг/м ² в/в	1,8	
Иринотекан	200 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
Капецитабин	1600 мг/м ² в сутки внутрь	1-14	
Доцетаксел	60-70 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
Капецитабин	1600 мг/м ² в сутки в 2 приема	1-14	

Глава 9. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Операции на желудке являются технически сложными и связаны с нередким развитием послеоперационных осложнений. Осложнения можно разделить на ранние (развившиеся в течение 30 дней после операции) и поздние.

Ранние осложнения после операций на желудке включают несостоятельность анастомоза, раневые инфекции, абсцессы, кишечную непроходимость, а также общехирургические, такие как сердечно-сосудистые события, респираторные осложнения и венозный тромбоз.

Поздние осложнения включают в себя не только осложнения раннего периода, но и так называемые болезни оперированного желудка, метаболические нарушения и снижение массы тела.

К болезням оперированного желудка относятся билиарный рефлюкс-гастрит, демпинг-синдром, синдром приводящей и отводящей петли, синдром Ру-стаза и постваготомическая диарея.

РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Инфицирование. Встречается у 7% пациентов, перенесших операции по поводу рака желудка. Причем частота гнойных осложнений в брюшной полости у пациентов, перенесших гастрэктомию, немного выше, чем у пациентов, перенесших субтотальную резекцию желудка [290, 291].

Расхождение краев раны встречается у 1–2 % пациентов.

Респираторные осложнения. Послеоперационная пневмония возникает примерно у 7% пациентов, но может достигать и 12% в группах повышенного риска. Невозможность отключения от аппарата искусственной вентиляции легких через 48 часов после операции и повторная интубация встречаются у 6% пациентов, причем у пациентов, перенесших гастрэктомию, этот показатель выше.

Кровотечение. Послеоперационное кровотечение или необходимость переливания более 4 единиц крови* возникают примерно у 3% пациентов [291].

Сердечные осложнения. Остановка сердца и инфаркт миокарда встречаются у 1–3% пациентов.

Тромбоз глубоких вен и ТЭЛА. Венозный тромбоз возникает у 1–2% пациентов. Тромбоэмболия легочной артерии также возникает у 1% пациентов, перенесших резекцию желудка, и у 2% пациентов, перенесших гастрэктомию [290].

Инфекция мочевыводящих путей. Инфекция мочевыводящих путей встречается у 6% пациентов.

Повторная операция. Встречается в 6–10% случаев. Чаще у пациентов, перенесших гастрэктомию.

Замедление опорожнения желудка. Ранняя задержка опорожнения желудка после субтотальной резекции встречается нечасто и, вероятно, усугубляется иссечением регионарных лимфатических узлов по малой кривизне желудка с резекцией ветвей блуждающего нерва. Медикаментозное лечение включает в себя назначение стимулирующих препаратов, таких как метоклопрамид и эритромицин, а также дополнение нутриционной поддержки пациента за счет парентерального или зондового питания. Эндоскопические исследования пациентов после ночного голодания показали, что задержка пищи наблюдается у 14–38% пациентов после субтотальной резекции, но эти данные зачастую не связаны с симптомами замедления опорожнения желудка [292].

Несостоятельность анастомозов. Несостоятельность встречается у 5–10% пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка [293–295]. Большинство несостоятельств можно лечить консервативно, без повторной операции. Негерметичность анастомозов значительно повышает смертность, а также ассоциируется с неблагоприятным онкологическим прогнозом [295, 296]. В крупном ретроспективном исследовании, охватывающем более 1000 гастрэктомий за 30 лет, была зафиксирована ассоциированная с

* Одна единица консервированной крови, содержит 63 мл консерванта и 450 мл донорской крови

несостоятельностью летальность: 19% у пациентов, получавших консервативное лечение, и 64% у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство [294]. Повышенная летальность, связанная с повторным хирургическим вмешательством, привела к попыткам неоперативного лечения несостоятельности. Эндоскопическая установка стентов является безопасным методом консервативного лечения несостоятельств после гастрэктомии и резекции пищевода. Несмотря на небольшое количество статистических данных частота успешного заживления у пациентов с несостоятельностью, пролеченных с помощью эндоскопической установки внутрипросветного стента, составляет от 75 до 90% [297, 298].

Несостоятельность культи 12-ти п.к. Культи 12-ти п.к. – относительно редкое место утечки после субтотальной резекции или гастрэктомии, частота которой составляет 2-3% [299, 300, 301]. Некоторые авторы считают это осложнение казуистикой. Несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки с последующим воспалением, является негативным прогностическим фактором общей выживаемости после операции по поводу рака желудка [300]. Лечение может быть малоинвазивным с чрескожным дренированием или может потребовать повторной операции с установкой дренажа. Интраоперационные попытки герметизации культи двенадцатиперстной кишки редко бывают успешными.

ПОЗДНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Демпинг-синдром

В 1913 г. Hertz на основании 20 наблюдений описал синдром «слишком быстрого опорожнения желудка» после гастроэнтеростомии. В 1920 г. E. Andrews и Mix для обозначения подобных расстройств после гастроэнтеростомии впервые применили термин «демпинг», а в 1947 г. Gilbert и Dunlop для обозначения патологического состояния, развивающегося в связи с приемом пищи у больных после резекции желудка, предложили термин «демпинг-синдром».

Демпинг-синдром классифицируется по времени возникновения (ранний или поздний) и типу клинических признаков (вазомоторный или гастроинтестинальный).

Ранний демпинг-синдром обычно проявляется в течение 30 минут после приема пищи, в то время как поздний – развивается через несколько часов после еды. Вероятно, ранний демпинг-синдром возникает из-за быстрого пассажа гиперосмолярной пищи в тонкий кишечник, что связано с нарушением анатомического строения, таким как утрата резервуарной функции желудка и нарушение регуляторной функции сфинктера привратника. Патогенез демпинг-синдрома сложен и до конца не выяснен. В ответ на поступление в кишечник гиперосмотического химуса, в просвет кишки из сосудистого русла поступают жидкость и электролиты, что приводит к снижению объема циркулирующей плазмы и вазомоторным проявлениям (расширение сосудов периферического русла). В результате расширения тонкой кишки и раздражения ее слизистой оболочки в кровь из ее проксимальных отделов выбрасывается серотонин. Симптомы раннего демпинг-синдрома часто включают тошноту, спазмы в животе, диарею, тахикардию и, возможно, гипотонию. А также вазомоторными симптомами: желанием лечь после еды, потливостью, тахикардией, гипотонией и в редких случаях обмороком, головокружением и усталостью.

Поздний демпинг-синдром связан с нейрогликопенией и вегетативной и/или адренергической реактивностью. Развивается через 2–3 часа после приема пищи и проявляется вегетативными симптомами, такими как слабость, потливость, учащенное сердцебиение, тремор, раздражительность, спутанность сознания, голод, обмороки и головокружение.

Пища из культи желудка быстро поступает в тощую кишку, где углеводы, особенно легко усваиваемые, быстро всасываются, вследствие чего резко повышается уровень глюкозы в крови, развивается гипергликемия и гипергликемический синдром. В дальнейшем происходит компенсаторный выброс инсулина. В ответ на это резко падает уровень глюкозы в крови и часто оказывается ниже исходных цифр – компенсаторная, или реактивная

гипогликемия часто объясняется агрессивным инсулиновым ответом на гипергликемию, вызванную быстрым опорожнением богатой углеводами пищи в тонком кишечнике, и возникает в течение 2-3 ч после приема пищи.

При вазомоторном демпинге отмечается гиперемия кожных покровов, диафорез (усиленное потоотделение), сердцебиение и тахикардия. При гастроинтестинальном демпинге – тошнота, рвота, боли и спазмы в животе, диарея.

Диагностика

Поскольку демпинг-синдром является сравнительно частым осложнением после резекционных операций на желудке, диагноз ставится преимущественно на основании клинико-анамнестических и инструментальных данных, а также провокационных тестов:

1. *Проба Фишера–Стаффорда:* интраюнальное введение через дуоденальный зонд 150 мл 50% раствора глюкозы с последующей регистрацией в течение 1 часа жалоб пациента, динамики изменений пульса, АД, ЭКГ и содержания глюкозы в крови;
2. *Провокационная проба.* В настоящее время тест на толерантность к глюкозе является предпочтительным методом диагностики демпинг-синдрома. При проведении данного теста пациент принимает внутрь 50 или 75 г сухой глюкозы, растворенной в воде. Далее с 30-минутными интервалами в течение трех часов измеряют концентрацию глюкозы в крови, уровень гематокрита, ЧСС и АД.

Тест считается положительным, если возникает поздняя (через 120–180 минут) гипогликемия или если происходит раннее (30 минут) повышение уровня гематокрита более чем на 3%. Наиболее чувствительным признаком раннего демпинг-синдрома является увеличение частоты пульса более чем на 10 ударов в минуту через 30 минут. Диагноз подтверждается, если сначала наблюдается гипергликемия, а затем (между 90 и 180 минутами) гипогликемия $<3,3$ ммоль/л или 60 г/дл). Гипогликемия является маркером позднего демпинг-синдрома и,

следовательно, при наличии позволяет диагностировать демпинг-синдром. В то же время ее отсутствие не исключает диагноза демпинг-синдрома, так как ранний демпинг-синдром может присутствовать при отсутствии позднего демпинг-синдрома [302, 303].

При скинтиграфии или рентгенографии регистрируют стремительное опорожнение оперированного желудка от пищи, помеченной радионуклеотидами или от контрастной взвеси или с последующим ускоренным пассажем ее по тонкой кишке. Также характерен провал первой 1/3 или 1/2 порции контрастной взвеси из желудка в тощую кишку в течение 1–2 минут с более длительной эвакуацией оставшейся части контраста.

В крупном исследовании, включавшем более 1000 пациентов, перенесших гастрэктомию, у 68% пациентов был выявлен ранний демпинг-синдром, а у 38% – поздний [304]. Хотя критерии демпинг-синдрома были разработаны на основе провокационного теста с 50 г глюкозы, субъективные симптомы остаются основой диагностики [305].

Диагноз также может быть подтвержден при улучшении общего состояния в результате модификации диеты. Пациенты с ранним демпинг-синдромом предрасположены к развитию позднего демпинг-синдрома. Пациенты, которые теряют больше массы тела после операции, также склонны к развитию демпинг-синдрома [304].

Консервативное лечение

Изменение питания является основным и самым действенным методом лечения демпинг-синдрома. Пациентам следует избегать продуктов с высоким содержанием простых углеводов (сахара), прием пищи должен быть дробным 6–8 раз в день. Пищевой рацион должен содержать продукты с высоким содержанием клетчатки и белка. Стараться не запивать пищу во время еды, а пить либо за 30 минут до еды, либо через 30 минут после еды. Ограничить употребление продуктов с высоким содержанием сахара, такие как конфеты, сироп, сладкие газированные напитки и соки. Увеличить потребление клетчатки – псиллиума (шелуха подорожника), гуаровой камеди и пектина, которые

замедляют всасывание углеводов в тонкой кишке, а также увеличивают время опорожнения желудка.

При наличии вазомоторных симптомов демпинга пациентам рекомендовано в течение 20–30 минут после еды отдохнуть в положении лежа, желательно с приподнятым головным концом. При тяжелом демпинг-синдроме, не поддающемся стандартной диетической коррекции, показано применение ингибиторов соматотропного гормона – октреотида [306, 307]. Они способны замедлять скорость опорожнения желудка, транзит по тонкой кишке, подавлять высвобождение желудочно-кишечных гормонов и секрецию инсулина и снижать постпрандиальную вазодилатацию. Внутримышечные инъекции октреотида пролонгированного действия, одинаково эффективны в лечении послеоперационного демпинг-синдрома, как и подкожные инъекции октреотида короткого действия. Октреотид пролонгированного действия имеет очевидное преимущество в виде однократного введения один раз в месяц по сравнению с трехкратными инъекциями в день препарата короткого действия. Сравнительные исследования показали, что пролонгированная форма октреотида улучшает качество жизни пациентов [307]. К ограничениям терапии октреотидом относятся очевидная толерантность к терапевтическому эффекту и долгосрочные побочные эффекты, включающие желчные камни, тошноту, рвоту, стеаторею и диарею [308, 309].

Применение акарбозы (ингибитор альфа-глюкозидазы) – для замедления переваривания углеводов, особенно эффективно при лечении симптомов позднего демпинг-синдрома. Однако ее применение ограничено побочными эффектами, такими как, метеоризм и диарея [303].

Хирургическое лечение

В связи с высокими показателями успешного консервативного лечения демпинг-синдрома с помощью консервативного лечения хирургическое вмешательство является крайне редким методом лечения демпинг-синдрома и представляет собой в основном исторический интерес. Кроме того, не существует четкого консенсуса относительно оптимального хирургического

вмешательства при демпинг-синдроме. Чаще всего предлагается хирургическое лечение с формированием анастомоза по Ру [310].

Синдром приводящей петли

Синдром приводящей петли – постгастрорезекционное расстройство, представленное застоем содержимого в слепом отделе кишечника с последующим рефлюксом в желудок (**рис. 92**).

Синдром диагностируется у 0,8–14% пациентов, перенесших резекцию желудка по технике Бильрот II, преимущественно в модификации Гофмейстера-Финстерера. При создании петлевого гастроюноанастомоза приводящая петля проксимального отдела тощей кишки транспортирует желчь и панкреатический сок в желудок. Отводящая петля является дистальной частью анастомоза и транспортирует желчь, панкреатический сок и желудочное содержимое дистальнее в тощую кишку. Реже заболевание выявляется после стволовой ваготомии с гастроэнтеростомией. Обычно расстройство сочетается с другими болезнями оперированного желудка: у 55,8% пациентов дуоденостаз выявляется одновременно с пептической язвой анастомоза, у 27,9% — с демпинг-синдромом. Острые варианты патологии обычно возникают во время первой послеоперационной недели, хронические развиваются постепенно на протяжении нескольких месяцев и даже лет после резекционного вмешательства.

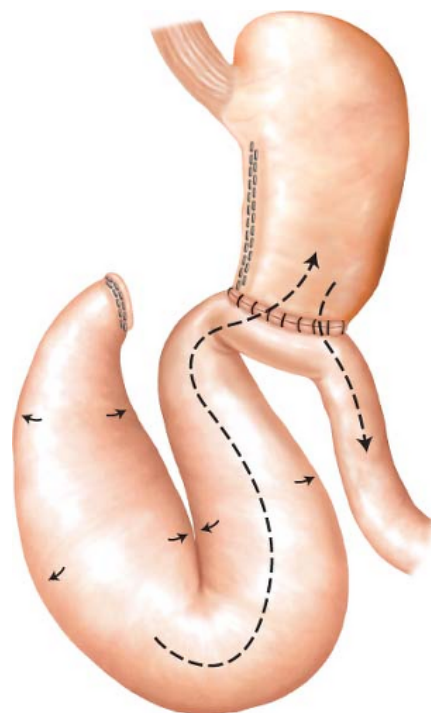


Рис. 92 Синдром приводящей петли. Нарастание давления в приводящей петле

Заболевание вызвано нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника под действием механических и функциональных факторов. Непосредственной причиной возникновения синдрома является застой в

приводящей петле тощей кишки дуоденального содержимого и части химуса, попавшей из желудка. У 95% больных предпосылки дуоденобилиарного синдрома имеют органический характер:

- Технические погрешности при проведении операции. Опорожнение культи двенадцатиперстной кишки ухудшается при избыточной длине приводящей петли, отсутствии межкишечного (брауновского) анастомоза. Пассаж кишечного содержимого нарушается при антиперистальтическом расположении кишки для анастомоза, перегибе слишком короткого слепого отрезка кишечника, фиксированного к малой кривизне желудка.
- Патологические изменения кишечника и анастомоза. Застой в кишечной культе провоцирует выпадение ее слизистой в просвет отводящей петли или желудок, рубцовую деформацию, стенозирующую пептическую язву анастомоза. Острый дуоденостаз возникает при продольном перекруте, завороте приводящей петли, ее инвагинации в гастроэнтероанастомоз, межкишечное соустье, отводящую кишку.
- Сдавление, ущемление приводящей петли. Внешняя компрессия выхода из еюно-дуоденальной культи наблюдается при спаечной болезни, мезентериальном лимфадените, объемных процессах брюшной полости и забрюшинного пространства — опухолях поджелудочной железы, почки, эхинококковых кистах и др. При наличии внутренних грыж приводящая петля ущемляется брыжейкой тонкой и толстой кишок.

Постгастрорезекционная дуоденобилиарная болезнь может иметь функциональное происхождение. У части пациентов отмечается неорганический спазм приводящей и отводящей петли, анастомоза. Дуоденостаз выявляется при первичной дискинезии двенадцатиперстной кишки, снижении тонуса и моторики кишечной стенки из-за интраоперационных повреждений мышечной оболочки, волокон блуждающего нерва. Гипокинезия также формируется вследствие парасимпатической денервации при ваготомии.

Патогенез

Механизм развития синдрома приводящей петли связан с нарушением естественного пассажа содержимого слепой дуоденально-еюнальной культи кишечника и его рефлюксом в резецированный желудок. При попадании пищи в оставшуюся двенадцатиперстную кишку выделяется холецистокинин, стимулирующий образование за сутки до 1,5–2 литров пищеварительных соков — панкреатического и кишечного секрета, желчи. При неправильно сформированном анастомозе в расширенной приводящей петле застаивается часть пищи, поступившей из желудка. Появление механических или функциональных препятствий для оттока содержимого культи в отводящую петлю провоцирует дуоденостаз, который усугубляется еюногастральным рефлюксом с возникновением рвоты, щелочного гастрита, эзофагита. Из-за постоянной потери дуоденального содержимого с рвотными массами болезнь приводящей петли осложняется вторичной панкреатической недостаточностью, кишечным дисбактериозом.

Классификация

Систематизация клинических форм синдрома проводится с учетом этиологического фактора, времени возникновения, динамики нарастания и выраженности клинических проявлений. В зависимости от причин, спровоцировавших патологическое состояние, различают механический и функциональный варианты болезни. Внезапный полный дуоденостаз, вызванный органическими изменениями и выявляемый не более чем у 2% пациентов, считается острой формой дуоденобилиарного расстройства. При хроническом синдроме желчной регургитации, который диагностируется у большинства пациентов, нарушение эвакуации дуоденального содержимого является частичным. Для выбора врачебной тактики важно учитывать тяжесть заболевания:

I (легкая) степень. Срыгивание, рвота пищевыми массами с примесью или без примеси желчи возникает не чаще 1–2 раз в месяц после употребления

молокопродуктов. Диспепсия и болевой синдром мало выражены, общее состояние удовлетворительное.

II (средняя) степень. Рвота пищей с примесью желчи беспокоит пациента до 2–3 раз в неделю. Ей предшествует тяжесть в правой подреберной области и эпигастрии. Объем рвотных масс составляет до 300 мл. Отмечается потеря веса.

III (тяжелая) степень. Рвота с отхождением до 500 мл и более рвотных масс отмечается практически каждый день. Пациенты жалуются на чувство распирания в эпигастральной области, правом подреберье. Выражено истощение, снижена трудоспособность.

IV (очень тяжелая) степень. Кроме диспепсического и болевого синдрома наблюдаются алиментарно-метаболические нарушения. Характерно резкое истощение, развитие анемии, безбелковых отеков, дистрофии паренхиматозных органов.

Клиническая картина

Острый дуоденостаз проявляется резкой болью в области правого подреберья, эпигастрии, тошнотой, рвотой без желчи. Общее состояние пациента быстро ухудшается: нарастает интоксикация, учащается пульс, падает артериальное давление. Возможно развитие механической желтухи. При хроническом течении клинические проявления возникают в среднем через 30 минут после приема пищи. У пациентов появляются постепенно нарастающая боль в правом подреберье и эпигастральной области, диспепсический синдром, для которого характерна тошнота, отрыжка, изжога, неприятный запах изо рта. Наблюдается обильная рвота непереваренной пищей и желчью, после чего пациенты обычно чувствуют облегчение, в связи с чем при тяжелом течении расстройства сами вызывают регургитацию. Вследствие значительного растяжения приводящей петли живот становится асимметричным. При длительном течении заболевания нарушается общее состояние: отмечается слабость, эмоциональная лабильность, снижается трудоспособность, прогрессирует потеря массы тела.

Осложнения

Вследствие хронического застоя желчи и вторичного инфицирования желчевыводящих путей развивается синдром холестаза с желтушностью склер и кожных покровов, зудом, увеличением и болезненностью печени. Длительная билиарная гипертензия может спровоцировать возникновение холангита, панкреатита. Продолжительный застой кишечного содержимого приводит к размножению патогенных микроорганизмов и формированию синдрома слепой петли, основными проявлениями которого являются мальабсорбция, стеаторея, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. При стенозе приводящей петли наблюдается полинейропатия и снижение когнитивных функций, вызванные дефицитом витамина В12. Наиболее опасные осложнения заболевания — разрыв двенадцатиперстной кишки, несостоятельность анастомоза, ишемия, гангрена кишечника, становящиеся причиной выхода кишечного содержимого в полость брюшины, развитию перитонита.

Диагностика

Постановка диагноза синдрома приводящей петли не представляет затруднений при наличии типичной клинической картины и анамнестических сведений о предшествующей резекции желудка. Диагностика включает комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое проводится для определения степени тяжести заболевания и оценки состояния других органов пищеварительного тракта. Наиболее информативными являются:

- Контрастная рентгенография брюшной полости. Выполнение серии рентгенограмм после перорального контрастирования подтверждает заброс и длительную задержку контрастного вещества в просвете приводящей петли, рубцовую деформацию в области анастомоза. Могут определяться признаки атонии тонкого кишечника (**рис. 93**).
- ЭГДС. При эндоскопическом исследовании визуализируется расширенная петля кишечника, заполненная застойным содержимым, наблюдается деформация гастроэноанастомоза. Обнаруживаются признаки

воспалительного процесса в культе желудка, тощей кишке, атрофия слизистой.

- УЗИ органов брюшной полости. Производится для оценки структурных изменения в поджелудочной железе и органах гепатобилиарной системы. Ультразвуковой метод позволяет выявить расширение желчевыводящих протоков, утолщение стенки желчного пузыря, неоднородность эхоструктуры печени.
- Копрограмма. Бактериоскопическое исследование осуществляется для верификации синдрома слепой кишечной петли. В кале определяется большое количество нейтральных жиров, непереваренных мышечных волокон и клетчатки. Отсутствие стеркобилина указывает на присоединение механической желтухи.

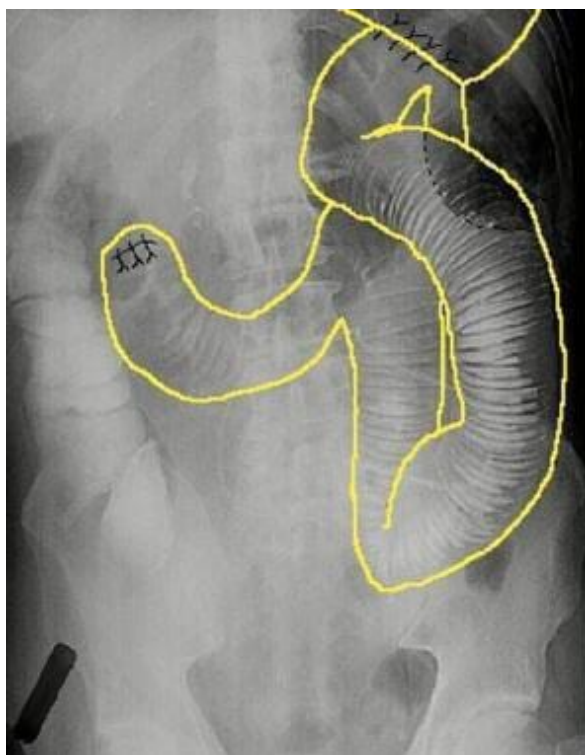


Рис. 93 Синдром приводящей петли. Контрастная рентгенография брюшной полости. Определяется перегиб приводящей петли в области гастроэнтероанастомоза

Suresh Kumar Nayudu, 2019 [289]

Изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, увеличение СОЭ) наблюдаются при присоединении вторичной инфекции, развитии воспаления

приводящей петли. При биохимическом исследовании крови выявляется повышенное содержание АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, прямого билирубина, возможно появление изменений, характерных для синдрома мальабсорбции, — гипопроteinемии, гипогликемии, гипокальциемии. Дифференциальная диагностика проводится с пептическими язвами анастомоза и культи желудка, демпинг-синдромом, злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта, паразитарными инвазиями, панкреатитом, гепатитом, холециститом. Кроме наблюдения гастроэнтеролога пациенту рекомендованы консультации хирурга, онколога, инфекциониста, гепатолога.

Лечение

Пациентам с легкими и умеренно выраженными хроническими расстройствами показана коррекция диеты и консервативная терапия. Рекомендовано частое дробное питание с исключением молочных, сладких и других продуктов, провоцирующих усиленную секрецию дуоденального сока. С учетом причин возникновения дуоденобилиарного синдрома с заместительной и корригирующей целью могут назначаться:

- Миотропные спазмолитики. Эффективны при функциональных расстройствах. За счет устранения спазма облегчается отток дуоденального секрета в отводящую кишечную петлю, устраняются предпосылки для еюногастрального рефлюкса, уменьшается выраженность болевого синдрома.
- Ферментзаместительная терапия. Для восполнения потерь панкреатического секрета показаны ферментные препараты, улучшающие процессы пищеварения. Таблетированные ферменты компенсируют их недостаточность, расщепляющих в кишечнике жиры, крахмал и белки.
- Инфузионная терапия. При дегидратации и недостаточности энтерального питания рекомендовано введение глюкозо-солевых, коллоидных растворов, аминокислотных и белковых препаратов, витаминов. В более тяжелых случаях переливают кровезаменители, компоненты крови.

- Эубиотики. Бактериальных антагонистов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов используют для предупреждения или устранения дисбиоза кишечника, восстановления нормальной кишечной микрофлоры. Опосредованным эффектом пробиотиков является улучшение пищеварения.
- Профилактика дефицита витаминов группы В
- Экстренное хирургическое лечение требуется пациентам с острым дуоденостазом: во время релапаротомии устраняется еюногастральная инвагинация, внутренняя грыжа, расправляется заворот, рассекаются спайки, накладывается межкишечный анастомоз, выполняется резекция двенадцатиперстной, тощей кишки при их некрозе.
- При тяжелом хроническом течении синдрома желчной регургитации операция проводится в плановом порядке. Оптимальным решением для большинства пациентов является реконструктивная резекция по Бильрот I. Пациентам с сочетанием дуоденобилиарного и демпинг-синдрома осуществляется гастродуоденоюнопластика. Эффективным также является формирование энтероэнтероанастомоза по Брауну. При полном выключении кислотообразующей функции желудка возможно создание Y-образного соустья – преобразование первоначальной операции в традиционную гастроеюностомию по Ру. Эта тактика также предполагает сохранение существующего гастроэнтероанастомоза. Производится пересечение приводящей петли вблизи желудка и создание анастомоза по Ру на 60 см дистальнее от гастроэнтероанастомоза.
- В других ситуациях можно попробовать прибегнуть к декомпрессии приводящей петли с помощью назогастрального зонда, хотя назогастральный зонд может не обеспечить адекватную декомпрессию приводящей петли.
- Эндоскопическая установка внутрипросветного стента или эндоскопическая баллонная дилатация также является одним из вариантов нехирургического лечения.

Прогноз и профилактика

Исход заболевания при I-II степени тяжести болезни благоприятный, у большинства пациентов выздоровление наступает после назначения диеты и фармакотерапии. Прогноз становится сомнительным в случае острого или тяжелого течения заболевания с некротическими изменениями в стенке приводящей петли. Профилактика включает тщательный выбор способа резекции, сохранение физиологического положения культи желудка и петли тонкого кишечника после наложения анастомоза, создание брауновского межкишечного соустья, тщательное ушивание всех окон брыжейки. В послеоперационном периоде важно обеспечить динамическое наблюдение, рекомендовать пациенту специальную диету с ограничением пищи, богатой жирами и углеводами [288].

Синдром отводящей петли

Синдром отводящей петли возникает в результате механической обструкции на уровне или дистальнее гастроэнтероанастомоза после резекции по Б-П.

Клиническая картина

Включает в себя симптомы характерные для обструкции, такие как тошнота, рвота и вздутие живота. Также отмечается рвота желчью как при замедлении опорожнения желудка, билиарный рефлюкс-гастрит и синдром приводящей петли. Доброкачественными причинами непроходимости являются спайки или стеноз, вызванный пептической язвой гастроэнтероанастомоза, а местный рецидив или канцероматоз брюшной полости являются злокачественными причинами.

Диагностика

Чтобы дифференцировать синдром отводящей петли от других причин желчной рвоты показано выполнение ЭГДС, КТ и контрастная рентгенография

опорожнения желудка или рентгеноскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Консервативное лечение

Хирургическое вмешательство является предпочтительным методом лечения синдрома отводящей петли при доброкачественных причинах стеноза или обструкции. При злокачественной этиологии лечение должно учитывать предполагаемый прогноз, периоперационный риск, объем операции и другие варианты лечения, которые включают эндоскопическую установку внутрипросветных саморасширяющихся стентов и применение антисекреторных препаратов, таких как октреотид.

Хирургическое лечение

Как и при синдроме приводящей петли, при синдроме отводящей петли ревизия стриктуры анастомоза редко является возможным вариантом. Большинству пациентов, особенно с подозрением на билиарный рефлюкс-гастрит, показана резекция анастомоза и реконструкция по Ру. Пациентам с замедлением опорожнения желудка может быть рекомендована резекция анастомоза с реконструкцией по Бильрот II и формирования межкишечного анастомоза по Брауну для профилактики рефлюкс-гастрита.

Ру-стаз-синдром

У 25–35% пациентов после реконструкций по Ру наблюдается так называемый Ру-стаз-синдром, или Ру-синдром — нарушение моторно-эвакуаторной функции по типу гипомоторной дискинезии или атонии отводящей петли. Анатомо-физиологическими предпосылками к развитию синдрома являются различные варианты иннервации проксимального отдела тощей кишки: магистральный у 78,4% пациентов и рассыпной у 21,6%. При магистральном типе во время мобилизации тощей кишки возможна вегетативная изоляция Ру-петли от основных водителей ритма, расположенных в желудке и 12-ти п.к. Для профилактики Ру-стаз-синдрома необходимо визуализировать и

сохранять аркады первой еюнальной артерии вместе с идущими вдоль них нервными стволами, что довольно трудно сделать, поскольку в отличие от других еюнальных артерий у первой еюнальной артерии в большинстве случаев (75%) имеется только аркада первого порядка. Фиксация Y-образного анастомоза позволяет избежать развития стойких эвакуаторных нарушений и снизить частоту развития Ру-стаз-синдрома до 1,4% [302].

Ру-стаз-синдром после операций по поводу рака желудка встречается нечасто и практически никогда не требует хирургической коррекции.

Диагностика

Существуют ранний (развившийся в течение 90 дней после операции) и поздний варианты Ру-синдрома. Подозрение на синдром стаза Ру должно сохраняться у пациентов с постпрандиальными симптомами боли, тошноты и эметизиса. Как и при других постгастрэктомических синдромах, диагноз синдрома стаза Ру ставится методом исключения после исключения механических форм обструкции, инфекций и технических осложнений.

1. Ранний – проводится дифференциальная диагностика с послеоперационным гастропарезом или ранней послеоперационной тонкокишечной непроходимости. КТ является основным методом исключения послеоперационной механической непроходимости. Допустимо выполнение обзорной рентгенографии брюшной полости или ЭГДС. Диагноз часто ставится при нормальной КТ-картине у пациентов с симптомами гастропареза, которые сохраняются дольше, чем типичный клинический сценарий послеоперационного гастропареза или кишечной непроходимости.

2. Поздний – дифференциальный диагноз позднего Ру-синдрома включает стриктуру анастомоза, спаечную кишечную непроходимость, внутреннюю грыжу и кишечную непроходимость в результате прогрессирования опухолевого процесса. В диагностике позднего Ру-стаз-синдрома также могут помочь компьютерная томография, эндоскопия, рентгеноскопия и сцинтиграфия для оценки скорости опорожнения оперированного желудка от пищи, помеченной радионуклеотидами или от контрастной взвеси.

Консервативное лечение

Вариантов хирургического лечения этого синдрома немного, поэтому основным методом лечения является консервативная терапия. Тщательный сбор анамнеза помогает выявить факторы или пищевые продукты, которые усугубляют постпрандиальные симптомы.

Часто помогает модификация диеты с частыми приемами пищи небольшими порциями. Жидкость, как правило, опорожняется лучше, чем твердые продукты, и могут улучшить клинические проявления. Прием жидких пищевых добавок между приемами пищи часто играют решающую роль в обеспечении достаточного количества калорий при небольших порциях.

Метоклопрамид и эритромицин, хотя и не являются препаратами для длительного применения, они могут оказать положительное влияние в краткосрочной перспективе в качестве симптоматической терапии.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство у пациентов с Ру-синдромом сводится к двум основным операциям:

1. Резекция культи желудка или гастрэктомия;
2. Установка питательного зонда или еюностомы.

Билиарный рефлюкс-гастрит

Рефлюкс-гастрит возникает при забросе содержимого тонкой кишки с примесью желчи и панкреатических ферментов в резецированный желудок, что создает предпосылки для развития предраковых изменений и рака. После резекции желудка по Бильрот I рефлюкс-гастрит развивается практически у 100% больных, сохранение привратника позволяет в некоторой степени предотвратить этот процесс. Часто рефлюкс-гастрит возникает и после резекции желудка по Бильрот II, особенно при выполнении петлевой пластики (модификация Гофмейстера-Финстерера). Пациентам, особенно молодого возраста, с ранними стадиями рака желудка, ожидаемая продолжительность

жизни которых исчисляется годами и десятками лет, рекомендуется производить реконструкцию по Ру. Желчный рефлюкс-гастрит, как и другие постгастрэктомические синдромы, становится таким же редким, как и операции по поводу язвенной болезни, благодаря накоплению доказательной базы превосходства реконструкции по Ру над другими способами восстановления непрерывности ЖКТ после гастрэктомии по поводу рака желудка [302].

Диагностика

При желчном рефлюкс-гастрите пациенты жалуются на боль в животе, тошноту, рвоту желчью. При эндоскопическом исследовании выявляют характерные для рефлюксных осложнений явления: воспаление с отеком и гиперемией слизистой оболочки пищевода и желудка, наличие большого количества содержимого в просвете пищевода и/или резецированного желудка с примесью желчи, затрудняющей визуализацию слизистой оболочки. Иногда удается непосредственно визуализировать момент заброса содержимого из нижележащих отделов пищеварительного тракта. Рентгеноскопия с контрастированием в динамике позволяет зафиксировать момент рефлюкса, а при исследовании пассажа — выявить факторы, предрасполагающие к его возникновению (недостаточность клапанного механизма, заброс контрастного вещества в приводящую петлю, длинная атоничная приводящая петля, частичная кишечная непроходимость).

Компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза должна рассматриваться у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе, с целью исключения метастатической болезни и рецидива рака как причину симптомов.

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

Рефлюкс желчного содержимого, особенно в ночное время суток во время сна, может стать причиной развития хронического фарингита и ларингита, а также бронхолегочных заболеваний (хронический бронхит, бронхиальная астма) вследствие аспирации рефлюктата [302].

Консервативное лечение

В качестве лечения пациентам рекомендуется диета с ограничением потребления продуктов, способствующих возникновению рефлюкса. Необходимо также избегать переедания, приема пищи в положении лежа, физических нагрузок, повышающих внутрибрюшное давление. После резекции желудка показан длительный прием ингибиторов протонной помпы, антацидов, препаратов, оказывающих обволакивающее действие, с целью формирования пленки, защищающей слизистые оболочки от агрессивных химических воздействий. В ряде случаев эффективен прием прокинетиков. Местно применяют комбинацию кортикостероидов, спазмолитиков, адреналина и новокаина, оказывающих выраженное противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее действие.

В одном небольшом исследовании, включавшем 12 пациентов, сообщалось, что у пациентов, получавших препараты урсодезоксихолевой кислоты, симптомы, связанные с желчным рефлюкс-гастритом, проявлялись реже, чем в группе плацебо [311].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение применяют в наиболее тяжелых случаях и при резистентности к терапии, а также в случае развития осложнений (язвы, стенозы, рак оперированного желудка, рак пищевода) [302].

Хирургическое лечение заключается в выполнении реконструктивной операции по Ру.

У пациентов, перенесших резекцию по Б-I дуоденостома пересекается дистальнее анастомоза, а желудок резецируется. Объем культи желудка зависит от наличия гастропареза; пациентам с гастропарезом лучше выполнять субтотальную резекцию с уменьшенным объемом культи желудка.

Для пациентов, перенесших резекцию по Б-П есть два основных варианта:

1. формирование межкишечного анастомоза по Брауну на расстоянии от 45 до 60 см дистальнее гастроэнтероанастомоза;
2. формирование анастомоза по Ру на 60 см дистальнее от гастроэнтероанастомоза с резекцией культи желудка или без нее.

Постваготомическая диарея

Наиболее специфичным и частым осложнением органосберегающих и экономных операций с ваготомией считается диарея: 25–40% в ближайшие и 10–20% в отдаленные сроки. Единых взглядов на патогенез и семиотику постваготомической диареи и других кишечных расстройств пока нет, что затрудняет их прогнозирование, профилактику и лечение [312]. Вероятнее всего этот синдром является результатом нарушения функции пейсмейкера кишечной моторики, пониженной кислотности, мальабсорбции, избыточного роста бактерий или комбинации этих факторов [190].

Клиническая картина

Постваготомическая диарея сопровождается дискомфортом после приема пищи и уменьшением массы тела вследствие алиментарной недостаточности. Она обусловлена быстрым пассажем неконъюгированных солей желчных кислот, стимулирующих секрецию слизи в толстой кишке.

Консервативное лечение

Как правило диарея купируется самостоятельно, для ускорения этого процесса рекомендуется прием холестирамина, связывающего соли желчных кислот. Медикаментозное лечение также включает лоперамид, дифеноксилат и, возможно, антибиотики, чтобы исключить избыточный рост бактерий в тонком кишечнике. Также может быть оправдано применение октреотида.

Изменение рациона питания является важнейшим компонентом консервативного лечения. Необходимо попытаться определить продукты, вызывающие диарею. Чаще всего таковыми являются кофеинсодержащие и

молочные продукты. Пищевые добавки с клетчаткой могут помочь уменьшить диарею.

От пациента и врача требуется большого терпения во время лечения, поскольку варианты хирургического лечения ограничены, а для устранения симптомов может потребоваться несколько месяцев.

Хирургическое лечение

При неэффективности консервативных мероприятий принимают решение о выполнении операции — интерпозиции антиперистальтической петли тонкой кишки протяженностью около 100 см дистальнее связки Трейтца [302]. Антиперистальтическая петля помогает замедлить кишечный транзит и улучшить усвоение пищи, снижая симптомы диареи.

Рефлюкс-эзофагит

Многочисленными морфологическими исследованиями установлено, что в кардии отсутствует анатомический мышечный сфинктер, аналогичный мышечному сфинктеру привратника. Регуляцию прохождения пищи из пищевода в желудок и предупреждение гастроэзофагеального рефлюкса выполняет так называемый функциональный сфинктер кардии, в который входят угол (20–40°) перехода пищевода в желудок — угол Гиса, газовый пузырь в дне желудка; пераэзофагеальная связка; слизистая розетка, или клапан Губарева. В функциональном сфинктере определяющая роль принадлежит газовому пузырю [333, 334].

При гастрэктомии удаляют элементы функционального сфинктера кардии, что приводит к свободному поступлению дуоденального содержимого в тонкую кишку и далее через сформированный вертикально расположенный эзофагоюноанастомоз в пищевод с развитием рефлюкс-эзофагита. Энтероэзофагеальный рефлюкс содержимого тонкой кишки после гастрэктомии является причиной развития и прогрессирования воспаления в слизистой пищевода.

Если у пациентов с неоперированным желудком основным субстратом для развития воспалительных, а в последующем и структурных изменений слизистой пищевода является соляная кислота, содержащаяся в желудочном соке, то после гастрэктомии происходит рефлюкс содержимого тонкой кишки, поступление щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки, желчных кислот и панкреатических ферментов. Повреждающее действие желчных кислот зависит от рН среды. При рН от 3,0 до 6,0 повреждающее воздействие желчных кислот максимальное, при рН 2,0 желчные кислоты выпадают в осадок. В связи с этим кислотность желудочного сока рассматривается как своеобразный естественный барьер на пути воздействия желчи на слизистую пищевода, ликвидируемый при гастрэктомии [333, 335].

Для предупреждения энтероэзофагеального рефлюкса разработаны многочисленные способы формирования арефлюксных эзофагоэюноанастомозов с помощью мышечных манжеток из стенки тонкой кишки, из стенки пищевода, внутрикишечные клапаны по типу чернильницы-непроливайки и др.

Клиническая картина

Основными симптомами энтероэзофагеального рефлюкса являются изжога, преимущественно в ночное время при длительном нахождении пациента в горизонтальном положении, срыгивание желчью, отрыжка, боль за грудиной при подъеме тяжести и при наклоне туловища вперед [333].

Стандартом в диагностике рефлюкс-эзофагита является эзофагоскопия с прицельной биопсией слизистой дистального отдела пищевода в непосредственной близости к пищеводно-кишечному анастомозу с последующим морфологическим исследованием.

Диагностика, основанная на клинических, рентгенологических и эндоскопических исследованиях с прицельной биопсией слизистой дистального отдела пищевода, позволяет не только визуализировать рефлюкс содержимого тонкой кишки через пищеводно-кишечный анастомоз в пищевод, но и верифицировать характерные для эзофагита морфологические изменения [333].

Консервативное лечение

Так как у пациентов с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии (и резекции желудка с отсутствием соляной кислоты по данным рН-метрии) основным повреждающим фактором являются желчные кислоты. Препаратом выбора для лечения этой группы пациентов на сегодняшний день является УДХК в дозе 10-15 мг/кг в сутки в течение 4-х месяцев. У части пациентов с резекцией желудка кислотная продукция сохранена и наблюдается патологический кислый рефлюкс. Таким пациентам показано применение ИПП в достаточных для контроля симптомов дозах. Существует также группа пациентов, у которых повреждающий эффект оказывают одновременно и соляная кислота, и желчь. Это пациенты с сохраненной кислотной продукцией, но преобладающим щелочным рефлюксом и часто холецистэктомией в анамнезе. Комбинированная терапия (ИПП и УДХК) таких пациентов позволяет эффективно влиять на оба фактора и привести к ремиссии рефлюкс-эзофагита. По достижении клинико-морфологической ремиссии больные нуждаются в поддерживающем лечении в суточной дозе 5 мг/кг длительно [336].

Хирургическое лечение

При неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение. Например реконструктивная операция по Ру.

Острый послеоперационный панкреатит

Острый панкреатит – хирургическое заболевание, развивающееся в результате интерстициального отека и/или некроза паренхимы поджелудочной железы. Деструктивная форма сопровождается эндотоксикозом, местной и системной воспалительной реакцией, органной дисфункцией и инфицированием.

Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) является одним из частых и опасных осложнений после различных по тяжести оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Частота развития данного осложнения после

гастрэктомии колеблется от 3 до 25%. После расширенно-комбинированных гастрэктомий со стандартным D2 объемом лимфодиссекции ОПП развивается чаще, чем после стандартных гастрэктомий. После выполнения спленопанкреатогастрэктомии панкреонекроз культи поджелудочной железы является основной причиной развития ряда тяжелых и опасных осложнений, влекущих за собой цепь последующих осложнений – формирование панкреатического свища, паранкреатического абсцесса, забрюшинной флегмоны, ферментативного перитонита и др. Летальность при этом может достигать 25-85% [337-339].

Классификация

Классифицировать острый панкреатит следует с учетом классификации «Атланта-1992», рекомендаций Международной рабочей группы по классификации острого панкреатита «APCWG» (2012 г.), Российских клинических рекомендаций и консенсуса по диагностике и лечению острого панкреатита «WSES» (2019 г.):

1. По степени тяжести: легкий, средний и тяжелый.

При легкой степени тяжести отсутствует полиорганная дисфункция. При средней степени тяжести имеется транзиторная полиорганная дисфункция продолжительностью до 48 часов. Для тяжелой степени тяжести характерна полиорганная дисфункция.

2. По объему некроза паренхимы поджелудочной железы: мелкоочаговый ($V < 30\%$), среднеочаговый (V от 30 до 50%), крупноочаговый ($V > 50\%$).

3. По локализации процесса: в головке, теле, хвосте, двух и более отделах поджелудочной железы соответственно: правый тип, центральный тип, левый тип и смешанный тип.

4. По форме: стерильный или инфицированный.

Превалирующие этиологические формы: острый алкогольно-алиментарный; острый билиарный; острый посттравматический.

Клиническая картина

Послеоперационный панкреатит проявляется усилением болей в эпигастральной области, которые нельзя отнести к категории опоясывающих. Это – тупые, постоянные боли, склонные как к усилению, так и уменьшению, вплоть до полного стихания. Боли у больных послеоперационным панкреатитом появляются в раннем послеоперационном периоде, обычно на 4-7 сутки, реже позднее. На фоне появления болей, особенно при их усилении отмечается ухудшение общего состояния пациентов за счет нарастающей интоксикации, которая проявляется учащением пульса, снижением уровня артериального давления, бледностью кожных покровов лица и цианозом губ, тошнотой и рвотой, учащением дыхания, повышением температуры до 38-39°C, эйфорией и др.

При нормальном течении послеоперационного периода в условиях адекватного лечения перистальтика кишечника восстанавливается на 3-4- сутки, сохранение или даже усиление пареза кишечника после этих сроков является предвестником ранних послеоперационных осложнений, в том числе острого панкреатита. Важным признаком ОПП у пациентов после гастрэктомии является стойкий парез кишечника, не устраняемый общепринятыми лечебными мероприятиями (очистительные клизмы, электростимуляция кишечника, инъекции прозерина, введение назоеюнального зонда). Постепенно нарастает вздутие живота.

При наличии тяжелой интоксикации и развитии стойкой динамической кишечной непроходимости у больных может возникнуть острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, вплоть до развития тяжелого коллапса. Что, в конечном итоге, приводит к развитию полиорганной недостаточности.

При глубокой пальпации удастся выявить ту или иную степень болезненности в эпигастральной области, ригидность мышц, особенно в верхней половине живота, положительные симптомы раздражения брюшины. Диагностически значимым признаком острого послеоперационного панкреатита являются повышение уровня амилазы и липазы в крови, амилазурия. Однако,

практически в половине случаев эти лабораторные тесты оказываются в пределах нормальных и даже ниже нормальных значений.

К важным признакам послеоперационного панкреатита следует отнести реактивный выпот в брюшной полости, о наличии которого можно судить по выделению через дренажи или дренажные каналы значительного количества серозной или геморрагической жидкости с высоким содержанием амилазы. В большинстве случаев послеоперационный панкреатит, особенно панкреонекроз, проявляется развитием реактивного экссудативного плеврита, чаще слева.

Клиническими проявлениями отека и некроза культи поджелудочной железы после ее резекции являются трудно корригируемая тахикардия, гипертермия, нестабильная гемодинамика со склонностью к гипотонии и развитию коллапса, стойкий парез кишечника, появление симптомов раздражения брюшины, высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево, появление токсической зернистости нейтрофилов, амилаземия и амилазурия, наличие выпотного плеврита. Эти данные свидетельствуют об определенной идентичности клинических проявлений послеоперационного панкреатита при полностью сохраненной или резецированной поджелудочной железе. Однако при анализе этих симптомов у больных, перенесших гастрэктомию, нельзя забывать о возможности развития у них других осложнений, прежде всего перитонита вследствие несостоятельности швов эзофаго-энтроанастомоза, перитонита при герметичности швов этого соустья, перитонита при высокой кишечной непроходимости, прорыве абсцесса в свободную брюшную полость, перфорации стресс-язв тонкой кишки [339].

Диагностика

Диагноз ОПП можно своевременно устанавливать на основании клинической картины, изменений лабораторных показателей и результатов инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ брюшной полости). Инструментальные методы исследования позволяют объективизировать степень поражения всей поджелудочной железы, так и культи железы.

Лечение

Выбор лечебной тактики при остром послеоперационном панкреатите зависит от ряда факторов: тяжести общего состояния больного, выраженности патологических изменений ткани поджелудочной железы (отек, некроз, гнойные осложнения), тяжести возникших осложнений (перитонит, парапанкреатический инфильтрат, забрюшинная флегмона и др.), наличия сопутствующих заболеваний (диабет, перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, ИБС) и др.

В ранней фазе панкреонекроза (первые две недели от начала) предпочтительна только комплексная консервативная терапия в условиях реанимационного отделения, включающая аналгезию, коррекцию гипоксии, нарушений микроциркуляции, центральной гемодинамики, профилактику респираторных нарушений, детоксикацию, стимуляцию кишечника, нутритивную поддержку, антибактериальную терапию, профилактику синдрома интраабдоминальной гипертензии, деконтаминацию кишечника. При необходимости терапия может быть расширена применением препаратов соматостатина и экстракорпоральных методов детоксикации.

Хирургические способы в раннюю фазу допустимы по строгим показаниям с использованием малотравматичных технологий.

Острое жидкостное скопление объемом 50 мл и более с тенденцией к увеличению служит показанием к применению пункционно-дренирующего способа. Отсутствие отделяемого, купирование жидкостного скопления по данным инструментального исследования служит показанием к удалению дренажей. Длительное сохранение нефункционирующих чрескожных дренажей может способствовать инфицированию некротических тканей.

Применение в эту фазу открытых хирургических вмешательств показано исключительно при развитии осложнений, которые невозможно устранить с помощью малотравматичных способов. Применение лапароскопии возможно для проведения дифференциальной диагностики с другими ургентными заболеваниями органов брюшной полости.

Во II фазу заболевания – секвестрация (3-4 неделя) необходимо оценить показания к секвестрэктомии, определить оптимальный хирургический способ и оперативный доступ, а также объем операции.

Хирургическое вмешательство предпочтительно осуществлять через минимально возможные по размеру внебрюшинные доступы. Объем операции заключается в секвестрэктомии. «Закрытый» или «открытый» варианты дренирования определяются адекватностью секвестрэктомии.

Хирургическое лечение панкреонекроза протяженно по времени и важнейшим принципом служит ограничение свободной брюшной полости от инфицированного забрюшинного пространства, позволяющее восстановить работу кишечника, проводить энтеральное питание пациента в течение длительного лечебного процесса. Ревизии и этапные секвестрэктомии через свободную брюшную полость не проводятся. Контроль за эффективностью секвестрэктомии и дренирования осуществляется при помощи УЗИ, КТ и фистулографии. Показания к повторным ревизионным вмешательствам определяются клинической картиной и данными инструментального исследования.

Лечение пациентов по показаниям продолжается в отделении реанимации и интенсивной терапии до стабилизации их состояния с последующим переводом в профильные хирургические отделения.

В послеоперационном периоде проводится инфузионная терапия, респираторная и нутритивная поддержка, антибактериальная, антикоагулянтная и антисекреторная терапия. По показаниям проводится лабораторный и инструментальный мониторинг для оценки состояния и выявления осложнений [340].

Метаболические расстройства

Метаболические нарушения возникают вследствие редукции функции желудочно-кишечного тракта и ее недостаточной компенсации.

Алиментарная недостаточность

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

Уменьшение массы тела

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

Следует учитывать, что у онкологических пациентов еще до начала лечения наблюдаются белковая недостаточность и истощение пула

висцеральных белков, прежде всего альбумина, что обуславливает повышенный риск развития хирургических и воспалительных осложнений вследствие снижения иммунологической реактивности. Послеоперационный период характеризуется значительным увеличением потребности в энергии и пластическом материале, а недостаточность субстратов ведет к освобождению собственных резервов за счет деструкции тканей организма, поэтому эти пациенты нуждаются в специализированной комплексной нутритивной поддержке на дооперационном этапе, в раннем послеоперационном периоде и на этапе динамического наблюдения. У пациентов уже в первые 3–6 месяцев после радикальных операций на желудке по поводу рака развивался синдром нарушенного пищеварения и всасывания, приводивший к белково-энергетической недостаточности, а применение персонализированной диетотерапии с включением энтерального питания позволило в течение 1–2 лет стабилизировать показатели массы тела, уровня общего белка, сывороточного железа и гемоглобина, в результате чего улучшалось качество жизни пациентов. Кроме того, дополнительные физические нагрузки способствуют усвоению белка и сохранению мышечной массы, улучшению кровообращения и микроциркуляции, аппетита и эмоционального фона, социализации и общественной реабилитации пациентов [302].

Анемия

Наиболее часто (у 5–62% больных) наблюдается железодефицитная, или микроцитарная, анемия. Анемия, обусловленная дефицитом витамина В12, развивается у 10–43% пациентов после резекций желудка и почти у 100% пациентов после гастрэктомии. Анемия часто является следствием алиментарной недостаточности, а также хронического или острого желудочно-кишечного кровотечения. Микроцитарная анемия, развивающаяся при железодефицитных состояниях, проявляется снижением уровня гемоглобина, гематокрита, цветового показателя, уменьшением объема эритроцитов и содержания гемоглобина в них.

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

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

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

прочие показатели, связанные с обменом железа, могут быть в пределах нормальных значений.

При выявлении низкого уровня гемоглобина в периферической крови следует определить вид анемии, поскольку введение препаратов железа на фоне В12-дефицитной анемии может вызвать гемосидероз внутренних органов и тканей. При железодефицитной анемии необходимо исключить источник хронической кровопотери. Пациентам с железодефицитной анемией может быть рекомендовано потребление пищи с высоким содержанием животного белка и железа (печень, красное мясо и т.д.). При В12-дефицитной анемии после медикаментозной коррекции уровня витамина В12 следует увеличить долю мясомолочных продуктов в рационе. Существуют таблетированные формы витамина В12 в комплексе с фолиевой кислотой.

Выполнение гастрэктомии является абсолютным показанием к пожизненному назначению препаратов цианокобаламина, который применяют либо курсами, либо ежемесячно по одной инъекции. Во всех остальных случаях коррекцию следует производить при наличии дефицита, выявленного по результатам биохимического анализа крови [302].

У большинства пациентов, перенесших радикальные операции по поводу злокачественных новообразований желудка, имеются различные анатомические и функциональные нарушения, обусловленные необратимыми послеоперационными изменениями в верхних отделах ЖКТ. Выраженность функциональных нарушений и качество жизни зависят от множества факторов, среди которых ключевое значение имеют выбор сопроводительной терапии и коррекция образа жизни, а при необходимости — правильный выбор хирургической коррекции нарушений.

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

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

Глава 10. РАК КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА

Рак культи желудка представляет собой злокачественное новообразование, которое развивается в оставшейся после операции культе желудка.

В клинической практике онкологи обычно используют классификацию М.Д. Лаптина, согласно которой выделяют три группы рецидива рака желудка:

- Резидуальный (оставленный) рак или ранний рецидив. Возникает в срок до 3 лет после удаления первичного рака. Составляет 63% от общего количества рецидивов.
- Рецидивный (повторный) рак или поздний рецидив. Развивается по истечении 3 лет после удаления первичного злокачественного новообразования. Составляет 23% от общего количества рецидивов.
- Инициальный (первичный) рак. Возникает через 3 или более года после удаления доброкачественной опухоли желудка. Составляет 15% от общего количества рецидивов.

Причиной развития рецидива рака желудка становятся возобновление опухолевого процесса, не удаленные злокачественные клетки в оставшейся части органа или регионарных лимфоузлах. Вероятность рецидива зависит от стадии и степени дифференцировки опухоли. Рак I–II стадии рецидивирует в 19%, при первичных новообразованиях III стадии риск развития рецидива рака желудка увеличивается до 45%. Наибольшее количество рецидивных опухолей выявляется при низкодифференцированных формах первичного рака.

В 1970-х и 1980-х годах 20 века по поводу осложненной язвенной болезни часто выполнялась резекция желудка, и большинство случаев рецидива рака желудка локализовалось в культе, оставшейся после операции по поводу этого доброкачественного заболевания. В настоящее время резекция по поводу доброкачественных заболеваний желудка выполняется намного реже вследствие развития эффективного медикаментозного лечения язвенной болезни, что привело к снижению частоты возникновения рака культи желудка. А массовый скрининг увеличил долю выявления случаев раннего рака желудка в Корее и

Японии, что привело к увеличению выживаемости пациентов. В отличие от западных стран, в которых рак желудка обычно возникает у пациентов в верхней трети желудка, 60–70% рака желудка в Корее и Японии возникает в дистальном отделе желудка, при этом обычно выполняется дистальная субтотальная резекция желудка.

Несмотря на клиническую значимость рака культи желудка, молекулярный канцерогенез и клинические особенности этого заболевания остаются недостаточно изученными. Следовательно не разработаны оптимальные стратегии лечения.

Вследствие недостатка информации о вариантах лечения рака культи желудка как такового, клиническая практика обычно основывается на знаниях о первичном раке желудка, особенно в отношении стадирования заболевания [313], объема резекции и схем химиотерапии. Имеющиеся сведения о раке культи желудка, полученные в результате ретроспективных исследований, позволяют предположить, что прогноз этого рака сопоставим с прогнозом первичного рака желудка. Однако это не означает, что лечение рака культи желудка не должно отличаться от лечения первичного рака желудка, поскольку лимфатическая структура и молекулярный канцерогенез этих двух типов рака могут различаться [314].

Клинико-патологические характеристики рака культи желудка

Частота встречаемости остаточного рака желудка составляет 1-3%. Чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение мужчин и женщин составляет 3-5:1). Временной интервал между первичной резекцией и выявлением рака культи зависит от причины первичной операции: после операции по поводу злокачественного заболевания этот интервал обычно короче (около 10 лет), чем после резекции по поводу доброкачественного заболевания (около 30 лет). Кроме того, рецидивы рака желудка чаще возникают после гастроеюностомии, чем после гастродуоденостомии. Хроническое воспаление, вызванное рефлюксом желчи, является одним из предполагаемых механизмов,

ответственных за развитие рака культи желудка, в то время как этиология других вариантов раков культи желудка может быть сходной с этиологией первичного рака желудка.

Регионарное метастазирование при раке культи желудка

Лимфоотток культи желудка изменяется вследствие нарушенной анатомии, вызванной предыдущей операцией; лимфоотток культи желудка после гастродуоденостомии отличается от такового после гастроеюностомии. Кроме того, на лимфатический дренаж влияет причина первоначальной операции, поскольку при злокачественном заболевании выполняется лимфодиссекция D2, а при доброкачественном заболевании – менее радикальная или вовсе не выполняется. Поэтому хирургическая тактика должна различаться

в зависимости от типа выполненной реконструкции и причины первичной операции.

После гастродуоденостомии опухоль в культе желудка может распространиться на гепатодуоденальную связку, верхнюю брыжеечную вену, селезеночные сосуды и короткие желудочные сосуды (**рис. 94**). После гастроеюностомии лимфоотток аналогичен тому, который наблюдается при гастродуоденостомии, поэтому раковые клетки могут распространяться по селезеночной артерии и коротким желудочным артериям. Однако после

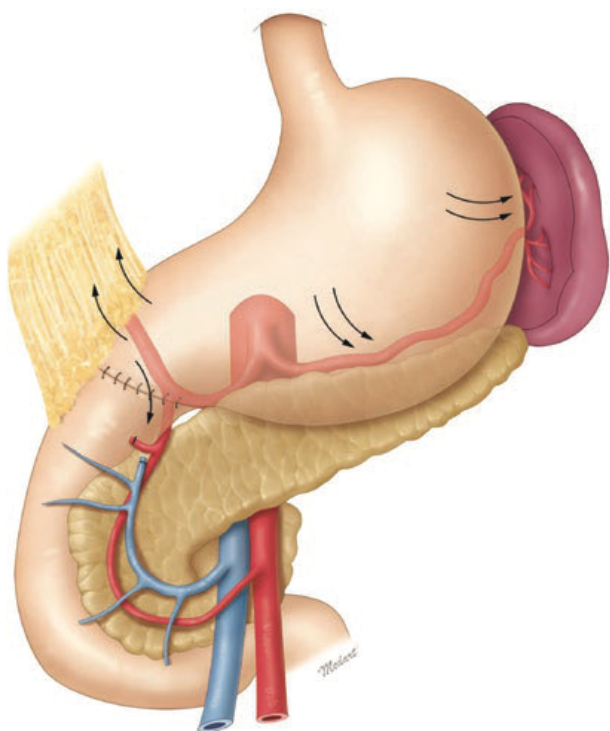


Рис. 94 Опухоль может распространиться на гепатодуоденальную связку, верхние брыжеечные сосуды, селезеночные сосуды и короткие желудочные сосуды

гастроэюностомии метастазы могут распространяться еще и в брыжейку тощей кишки через анастомоз (**рис. 95**). Конечно, если после первичной операции сохраняются aa. gastroepiploica dextra, gastrica dextra et sinistra (в основном после операции по поводу доброкачественных заболеваний), рак в культе желудка может распространяться и по лимфатическим протокам по ходу этих артерий. Таким образом несмотря на то, что понятия «лимфодиссекция D2» для рака культи желудка не существует, все лимфатические узлы должны быть удалены как при первичном раке желудка в объеме D2. Кроме того, поскольку лимфатические сосуды по ходу селезеночной артерии являются основными лимфатическими путями культи желудка, иссечение лимфатических узлов в этой области должно выполняться тщательно. Рутинная спленэктомия при удалении лимфатических узлов вдоль селезеночной артерии не рекомендуется, что аналогично ситуации при первичном раке желудка, локализованного в верхней его трети; однако полное удаление лимфатических узлов является необходимым условием при выполнении гастрэктомии с сохранением селезенки при остаточном раке желудка.

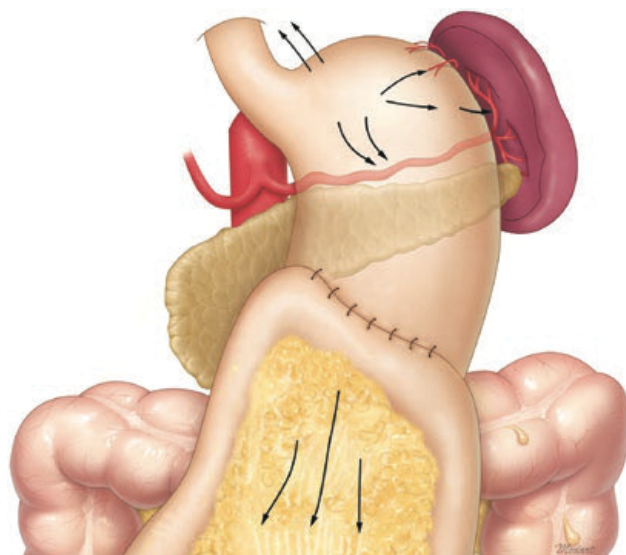


Рис. 95 Распространение опухоли на брыжейку

Малоинвазивные методы лечения рака культи желудка

Эндоскопическая резекция рака желудка, например EMR и ESD, широко используется для лечения первичного рака желудка на самых ранних стадиях. Отсутствие метастазов в лимфатических узлах является обязательным условием для проведения эндоскопической резекции рака желудка, поскольку в ходе операции удаляется только первичная опухоль без лимфодиссекции. В

настоящее время остается неясным является ли эндоскопическая резекция выполнимой и эффективной при раке культи желудка из-за ограниченного числа случаев этого типа рака. Кроме того, эндоскопическая резекция будет технически сложной вследствие ограниченного пространства и фиброзных изменений вокруг зоны первичной операции. Несмотря на эти трудности, последние исследования показали, что эндоскопическая резекция остатков рака желудка вполне выполнима [315-320]. Было высказано предположение, что показания к эндоскопической резекции первичного рака желудка могут быть применены и к раку культи желудка [321]. Учитывая высокую степень сложности выполнения гастрэктомии при раке культи желудка вследствие фиброза, спаечного процесса и измененной анатомии, эндоскопическая резекция может быть разумным вариантом лечения остаточного рака желудка с очень низким риском метастазирования в регионарные лимфатические узлы, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Хирургическое лечение при раке культи желудка

Трудности при выполнении гастрэктомии при раке культи желудка возникают вследствие двух различных причин: (1) наличия спаек и фиброза, вследствие предыдущей операции, и (2) нарушения лимфатического дренажа. По общепринятому мнению, спаяк и фиброза будет больше после операции по поводу рака, а не доброкачественного заболевания. Вокруг культи желудка могут быть спайки, распространяющиеся на область послеоперационного рубца, другие отделы брюшины, тонкую кишку, толстую кишку и печень, но наиболее критичной областью для выполнения гастрэктомии является супрапанкреатическая область. Если первичная операция выполнена по поводу рака и была произведена лимфаденэктомия чревного ствола, что, в свою очередь, приводит к образованию большего количества спаек и фиброза в супрапанкреатической области. Поэтому хирургам следует быть очень осторожными, чтобы не повредить крупные сосуды, такие как общая печеночная артерия, воротная вена, селезеночные артерия и вена, и даже аорта и нижняя

полая вена. Выделение лимфатических узлов слева направо, а не справа налево, может помочь определить подходящую анатомическую плоскость, поскольку анатомия левой части может быть не затронута предыдущей операцией. Правые желудочно-сальниковая артерия и правая желудочная артерия обычно перевязываются во время предыдущей операции, но левая желудочно-сальниковая и левая желудочная артерии редко перевязываются, если причиной первичной операции было доброкачественное заболевание. Хотя правая желудочно-сальниковая и правая желудочная артерии уже были перевязаны во время предыдущей операции, потребуется тщательное иссечение лимфатических узлов вокруг них (№5 и №6) – если предыдущая операция была выполнена по поводу доброкачественного заболевания. Лимфатические узлы вокруг верхней брыжеечной вены (№14v) не включены в объем лимфодиссекции D2 при первичном раке желудка, но, если этот узел остается, а опухоль в культе желудка расположена вблизи гастроэнтероанастомоза, иссечение №14v целесообразно для точного стадирования и определения прогноза.

После лапаротомии и адгезиолизиса при наличии большого сальника выполняют тотальную оментэктомию так же, как и при операции по поводу первичного рака желудка. Часто между печенью и передней стенкой желудка имеются спайки, поэтому необходимо аккуратное их рассечение. Если опухоль расположена на передней стенке желудка, хирург должен быть осторожен, чтобы не травмировать стенку желудка во время диссекции.

Если при первичной операции был сформирован гастродуоденоанастомоз двенадцатиперстную кишку пересекают сшивающим аппаратом после полной идентификации границ 12-ти п.к., желудка и поджелудочной железы. Если гастродуоденоанастомоз расположен близко к головке поджелудочной железы, то в этом случае пересечение двенадцатиперстной кишки сшивающим аппаратом будет затруднена. В этой ситуации 12-ти п.к. рассекают скальпелем, а дефект восстанавливают ручным швом.

Если гастроэнтероанастомоз сформирован впередиободочно, то в случае отсутствия признаков прорастания опухоли в поперечную ободочную кишку

необходимо тщательно рассечь спайки между желудком, тощей кишкой и поперечной ободочной кишкой, а также выделить и пересечь приводящую и отводящую петли тощей кишки. Поскольку рак культи желудка могут распространяться на брыжейку тощей кишки (**рис. 93**), при необходимости следует удалить лимфоузлы брыжейки. В случае, если гастроэнтероанастомоз сформирован позадиободочно, то следует аккуратно рассечь брыжейку толстой кишки, не повредив сосуды, питающие поперечную ободочную кишку. Если рак прорастает поперечную ободочную кишку или в сосуды поперечной ободочной кишки, следует рассмотреть возможность выполнения сегментарной резекции поперечной ободочной кишки.

Если причиной первичной операции был рак, то в супрапанкреатической области будут фиброзные спайки. Спайки в этой области разделяются, а оставшиеся после предыдущей операции лимфатические узлы №№12a, 8a, 7, 11p или 9 так же иссекаются, как и при первичном раке желудка.

Иссечение лимфоузлов ворот селезенки — один из ключевых этапов операции при раке культи желудка. Эта зона отличается относительно меньшим количеством спаек и не была затронута во время предыдущей резекции, независимо от причины первичной операции. Если левые желудочно-сальниковые сосуды ранее не были пересечены, то иссечение №4Sb и перевязка коротких желудочных сосудов (№4Sa) позволяет обнажить верхушку селезенки. Если иссечение лимфатических узлов в воротах селезенки оказывается технически сложным, целесообразно рассмотреть возможность спленэктомии. Однако рутинная спленэктомия при гастрэктомии не рекомендуется, аналогично ситуации с гастрэктомией при первичном раке желудка.

На **рис. 96** и **97** показан объем резекции культи желудка при раке культи желудка в зависимости от типа ранее сформированного анастомоза и резекции (по Б-I или Б-II).

Вопрос о том, является ли прогноз рака культи желудка менее благоприятным по сравнению с прогнозом первичного рака верхней трети желудка, остается спорным. Анализ этого вопроса, показал, что результаты ранее

проведенных исследований были значительно неоднородны [314]. При анализе в подгруппах прогноз рака культи желудка на ранних стадиях (I-II стадиях по современной системе стадирования TNM для первичного рака желудка) был сходным, но хуже на поздних стадиях (III-IV стадии), по сравнению с прогнозом после первичного рака желудка верхней трети желудка. Эти данные нельзя считать окончательными, и причина таких результатов пока не ясна. Однако они подчеркивают важность раннего выявления остаточного рака желудка.

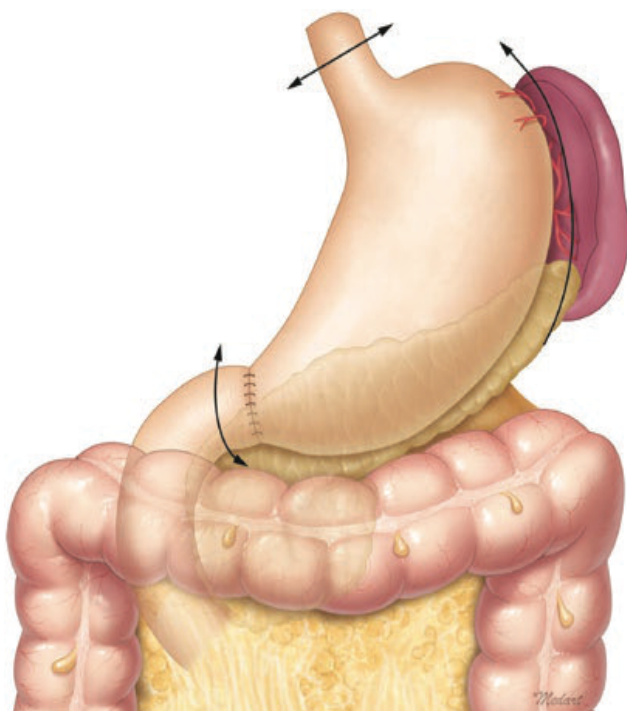


Рис. 96 Объем резекции культи желудка после резекции по Б-I по поводу рака культи желудка

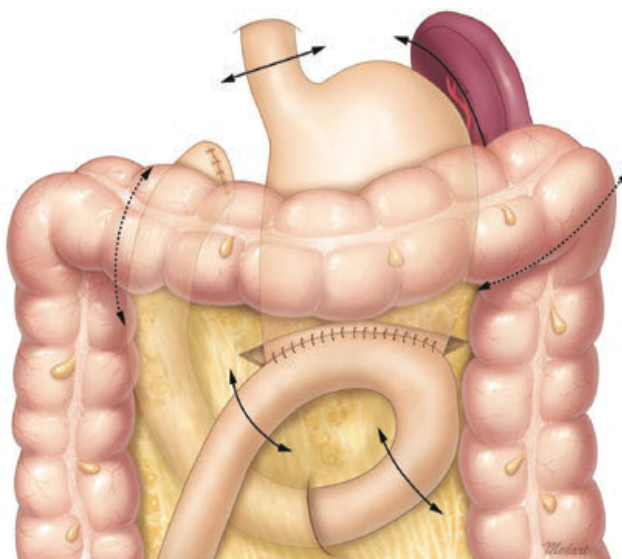


Рис. 97 Объем резекции культи желудка после резекции по Б-II по поводу рака культи желудка

Рак культи желудка представляет собой некую комбинацию, сходную с первичным раком желудка, опухолями, вызванными хроническим воспалением, вторичными по отношению к желчному рефлюксу, и другими типами рака, вызванных механизмами, которые еще недостаточно хорошо изучены. Такая гетерогенная этиология рака культи желудка приводит к различной клинической реакции на стандартные методы лечения, которые, как правило, основаны на современных знаниях о первичном раке желудка. В последнее время для

улучшения качества жизни пациентов с ранней стадией рака желудка стала популярна функционально-сохраняющая резекция (например, проксимальная резекция). Если учесть, что две трети случаев рака желудка в Корее и Японии приходится на нижнюю треть желудка, то частота рака культи желудка после проксимальной резекции по поводу рака желудка, вероятно, возрастет, поскольку после этой операции остается нижняя треть желудка; следовательно, картина остаточного рака желудка снова изменится. Однако будет ли этот тип рака культи желудка похож или не похож на первичный рак желудка – еще один неясный вопрос.

Даже несмотря на все вышеперечисленные сложности, очевидно, что радикальная операция при раке культи желудка – единственная доступная лечебная тактика, способная обеспечить реальное излечение [323].

ПРЕДРЕАБИЛИТАЦИЯ

Всем пациентам со злокачественными опухолями желудка рекомендуется проведение предреабилитации, которая включает в себя физическую подготовку (ЛФК), психологическую поддержку, коррекцию нутритивного статуса и информирование пациентов. Проведение кардиореспираторной подготовки и оптимизация физического состояния ускоряют функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания.

Рекомендуется проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки пациентам при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных факторов:

- непреднамеренное снижение массы тела за последние 3 месяца на 10% и более;
- индекс массы тела менее 20 кг/м²;
- ухудшение возможности приема пищи за последнюю неделю;
- низкий объем пищи (калорийность менее 1500 ккал/сут).

По шкале NRS-2002 (**приложение 2**) нутритивная поддержка назначается при сумме баллов 3 и более, куда включается обширное вмешательство на органах брюшной полости – 2 балла, еще 1 балл добавляют при возрасте более 70 лет или потери массы тела на 5% за 3 месяца (3,5 кг при исходной массе тела 70 кг) или удовлетворении нормальных пищевых потребностей на 70% и менее.

Нутритивная поддержка назначается из расчета поступления белка 1г/кг/сут и энергии 20–30 ккал/кг/сут. Возможно применение специальных питательных смесей для парентерального или энтерального питания: Импакт, Клинутрен, Нутридринк компакт протеин, Нутрикомп дринк плюс, Суппортан напиток, Фортикер, Нутриэн стандартные смеси и направленного действия – по 400–600 мл в сутки путем сипинга (маленькими глотками) [1].

Необходимо выделять пациентов с выраженной нутритивной недостаточностью для более ранней консультации диетолога, реаниматолога или специалиста по лечебному питанию (нутрициолога) и решения вопроса о проведении более интенсивной программы коррекции нутритивного статуса, в том числе с применением парентерального питания. К данной группе относятся пациенты с индексом массы тела ИМТ $<18,5$; потерей массы тела более 5% за месяц или более 15% за 3 месяца; потреблением менее 25% от должной нутритивной потребности. В эту же группу необходимо отнести пациентов с дисфагией от III степени и выше. Данной категории пациентов может понадобиться интенсивная инфузионная терапия для коррекции водно-электролитного баланса [1].

Рекомендуется сообщать пациентам о необходимости отказа от курения и алкоголя оптимально за 2 месяца до операции, рекомендованы занятия ЛФК с инструктором ЛФК или в домашних условиях (комплекс физической нагрузки средней интенсивности с аэробной и анаэробной нагрузкой) не менее 15 минут в день 6–7 раз в неделю, дополнительная питательная поддержка, работа с психологом для преодоления тревоги и депрессии (начинается не менее чем за 14 дней до операции) [1].

Первый этап реабилитации (послеоперационная реабилитация)

При планировании и проведении хирургического лечения рекомендуется следовать протоколам fast-track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (Enhanced recovery after surgery – ускоренное восстановление после операции), в которые входят мероприятия по информированию и подготовке пациента к операции, отказ от рутинного использования инвазивных процедур без доказанной эффективности (механическая очистка кишечника, ранняя госпитализация в стационар, предоперационное голодание), комплексное обезболивание, специализированные протоколы проведения анестезиологического пособия, отказ от рутинного использования катетеров и

дренажей, ранняя мобилизация пациентов с первых-вторых послеоперационных суток (активизация и вертикализация) [1].

Данные протоколы являются безопасными, уменьшают длительность пребывания в стационаре, снижают число нехирургических осложнений и не увеличивают общее количество послеоперационных осложнений.

В течение первых 24 часов после операции рекомендуется раннее энтеральное питание с постепенным увеличением объема и выходом на целевые показатели по поступлению белка и энергии на 3–6 сутки [1].

Выбор между пероральным или зондовым питанием в настоящее время очевиден. При невозможности перорального питания желательно обеспечить энтеральное питание через назоюнональный зонд или микроюноностому, установленные интраоперационно.

Энтеральное питание любым доступом имеет преимущества над парентеральным в части ускорения восстановления моторики ЖКТ и профилактики осложнений [1].

В раннем послеоперационном периоде рекомендуется мультимодальное мультидисциплинарное купирование болевого синдрома – сочетание обезболивающей фармакотерапии, физиотерапии, ЛФК, лечения положением, психологической коррекции, чрескожной электростимуляции и применение акупунктуры [1].

Второй этап реабилитации

Рекомендуется выполнение комплексов ЛФК на сопротивление по 15 – 20 минут в день 2 раза в неделю с постепенным увеличением длительности тренировок после проведения радикального хирургического лечения по поводу рака желудка по рекомендации специалиста, аэробные нагрузки низкой, затем средней интенсивности длительностью до 150 минут в неделю, работа с психологом (индивидуальные/групповые занятия) для оптимизации восстановления физической формы и улучшения качества жизни пациента [1].

Третий этап реабилитации

У пациентов, находящихся в ремиссии, рекомендуется применение комплексной программы, включающей поддержание стабильной массы тела, нутритивную поддержку, занятия с психологом, активный образ жизни и регулярные занятия ЛФК (аэробные нагрузки низкой интенсивности с постепенным увеличением до аэробной нагрузки умеренной интенсивности) с целью улучшения кардиореспираторной выносливости и качества жизни. Имеются данные, что это может способствовать увеличению общей выживаемости [1].

У пациентов с хроническим недостаточным потреблением пищи и при неконтролируемой мальабсорбции рекомендуется продолжить нутритивную поддержку в домашних условиях [1].

Реабилитация при проведении химиотерапии

Пациентам, получающих адъювантную химиотерапию, рекомендуется нутритивная поддержка (см. стр. 263), выполнение комплекса упражнений с нагрузкой с сопротивлением на основные группы мышц в домашних условиях, аэробных нагрузок средней интенсивности до 150 минут в неделю в сочетании с занятиями с психологом в целях профилактики усталости, обусловленной лечением [1].

Раннее начало физических нагрузок в сочетании с психологической поддержкой при проведении химиотерапии помогает профилактике мышечной слабости, возникновению и прогрессированию саркопении, снижению толерантности к физической нагрузке, улучшает качество жизни, психологическое состояние пациентов, уменьшает проявления полинейропатии.

Пациентам с симптомами периферической полинейропатии, индуцированной химиотерапией, рекомендуются упражнения на тренировку баланса, низкоинтенсивная лазеротерапия. Для коррекции полинейропатии

более эффективны упражнения на тренировку баланса, чем сочетание силовых упражнений с упражнениями на выносливость.

Рекомендуется низкочастотная магнитотерапия и чрескожная электростимуляция в течение 4 недель 20 мин в день в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии.

С целью профилактики и лечения мукозитов полости рта на фоне химиотерапии рекомендовано проведение низкоинтенсивной лазеротерапии [1].

Для предупреждения алопеции на фоне химиотерапии рекомендуется использование систем охлаждения кожи волосистой части головы.

Глава 12. ПРОФИЛАКТИКА

С целью профилактики рака желудка рекомендуется диета с исключением термического и механического повреждения слизистой оболочки желудка, отказ от курения и алкоголя, своевременное лечение фоновых и предопухолевых заболеваний, в том числе с применением внутрипросветных эндоскопических вмешательств.

При наследственном раке с мутацией в гене CDH1 рекомендуется активное наблюдение с обследованием каждые 6–12 месяцев, однако ряд авторов рекомендуют профилактическую гастрэктомию без D2-лимфодиссекции в возрасте 18–40 лет. У женщин с мутированным геном CDH1 повышен риск развития рака молочной железы [1].

После завершения лечения по поводу рака желудка для раннего выявления прогрессирования заболевания с целью раннего начала лекарственной терапии, повторной операции при рецидиве опухоли, а также выявления метакронных опухолей рекомендуется соблюдать следующую периодичность контрольных обследований:

- после выполнения радикальных операций – в первые 1-2 года физикальное обследование пациентов и сбор жалоб проводятся каждые 3–6 месяца
- на сроке 3–5 лет – 1 раз в 6–12 месяцев;
- после 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб.

У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

У пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию слизистой оболочки (EMR) или подслизистую диссекцию (ESD) – выполняют ЭГДС:

- в 1-й год – каждые 3 месяца;
- на 2-й и 3-й год – каждые 6 месяцев;
- далее – ежегодно.

Объем обследований при визитах должен состоять из:

1. Сбора анамнеза и физикального обследования.
2. Лабораторные исследования (развернутый общий анализ крови, общетерапевтический биохимический анализ крови).
3. ЭГДС (по плану – см. выше).
4. УЗИ или КТ органов брюшной полости (по клиническим показаниям)
5. Рентгенография органов грудной клетки (по клиническим показаниям)
6. Контроль нутритивного статуса, рекомендации по лечению нутритивной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка остается одной из основных причин смертности среди онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, прогноз при раке желудка остается неблагоприятным, особенно на поздних стадиях заболевания. Эффективное лечение рака желудка требует комплексного подхода, включающего раннюю диагностику, персонализированное лечение и адекватную поддержку пациента.

Современные методы диагностики, такие как эндоскопическая ультрасонография, позитронно-эмиссионная томография и молекулярные биомаркеры, значительно улучшают точность диагностики и позволяют выявлять болезнь на более ранних стадиях. Хирургическое вмешательство остается краеугольным камнем лечения рака желудка, однако адъювантная химиотерапия и таргетная терапия становятся все более важными компонентами комплексного лечения.

Разработка новых таргетных агентов и иммунологических методов терапии открывает новые перспективы в лечении рака желудка. Клинические испытания и исследовательские программы способствуют продвижению в понимании генетических и молекулярных механизмов заболевания, что может привести к созданию более эффективных и безопасных методов лечения.

Поддержка пациентов с раком желудка должна включать не только медицинское лечение, но и психосоциальную помощь, что позволяет улучшить качество жизни и общее состояние пациентов. Мультидисциплинарный подход к лечению и заботе о пациентах играет ключевую роль в достижении лучших терапевтических результатов.

В заключение хочется отметить, что постоянный прогресс в области биомедицины, молекулярной онкологии и персонализированной медицины дает надежду на значительное улучшение прогноза и качества жизни пациентов с раком желудка. Однако необходимость в дальнейшем исследовании и разработке новых методов терапии остается острой, что требует продолжения

активного сотрудничества между исследователями, клиницистами и пациентскими сообществами.

Авторы выражают глубокую благодарность всем, кто способствовал созданию этой книги, включая наших коллег, исследователей и ученых, чьи непрерывные усилия и достижения в области онкологии помогают улучшать качество жизни пациентов.

Мы приветствуем критические замечания и предложения по улучшению содержания этой книги. Ваши отзывы помогут нам сделать будущие издания еще более полезными и информативными.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Шкала EGOG/ВОЗ и шкала Карновского для оценки общего состояния пациента

Шкала Карновского		ЕСОГ	
Активность	%	Активность	баллы
Обычная физическая активность без ограничений, нет жалоб и симптомов заболевания	100	Жалоб нет. Полная активность, способность выполнять все действия, как и до заболевания, без ограничений	0
Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания	90	Есть симптомы заболевания без существенного влияния на активность, ближе к нормальному состоянию. Способность выполнять тяжелую физическую работу ограничена, но сохраняется способность к передвижению и выполнению нетяжелой или сидячей работы, например, нетяжелой работы по дому, в офисе	1
Нормальная активность требует некоторого усилия, имеются некоторые признаки и симптомы болезни	80		
Обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Пациент способен ходить, сохраняет возможность полного самообслуживания, но не способен к работе. Время, проведенное на ногах, превышает 50 % всего периода бодрствования	2
Иногда нуждается в посторонней помощи, но в основном обслуживает себя самостоятельно	60		
Нуждается в значительной посторонней и медицинской помощи	50	Способен на ограниченное самообслуживание, проводит в лежачем или сидячем положении более 50% времени бодрствования	3
Инвалидизация пациента; постоянно нуждается в постороннем уходе и медицинской помощи	40		
Тяжелая инвалидизация; показана госпитализация, однако предопределен летальный исход	30	Полная недееспособность. Не способен к самообслуживанию. Полностью прикован к кровати или инвалидной коляске	4
Тяжелое состояние пациента; необходимы госпитализация и активная симптоматическая терапия	20		
Умиравший пациент	10		
Смерть	0	Смерть	5

Шкала оценки нутритивного статуса NRS-2002

Блок 1. Первичный скрининг

1	Индекс массы тела менее 20,5	Да	Нет
2	Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 месяцев?	Да	Нет
3	Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	Да	Нет
4	Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)?	Да	Нет

Заключение

Ответ «Нет» на все вопросы – повторный скрининг проводится через неделю	При наличии ответа «Да» на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку
---	---

Блок 2. Финальный скрининг

Нарушение питательного статуса		Тяжесть заболевания	
0 баллов – нет нарушений	Нормальный питательный статус	0 баллов – нет нарушений	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл – легкое	Потеря массы более 5 % за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме 50–75 % от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл – легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет
2 балла – умеренное	Потеря массы более 5 % за последние 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25–60 % от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла – средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургическая операция, гемобластоз
3 балла – тяжелое	Потеря массы тела более 5 % за 1 мес. или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0–25 % от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла – выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по APACHE-II >10)
Общая сумма баллов:			
Возраст пациента 70 и более лет – прибавить 1 балл к общей сумме.			

Более 3 баллов – высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки

Менее 3 баллов – повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ

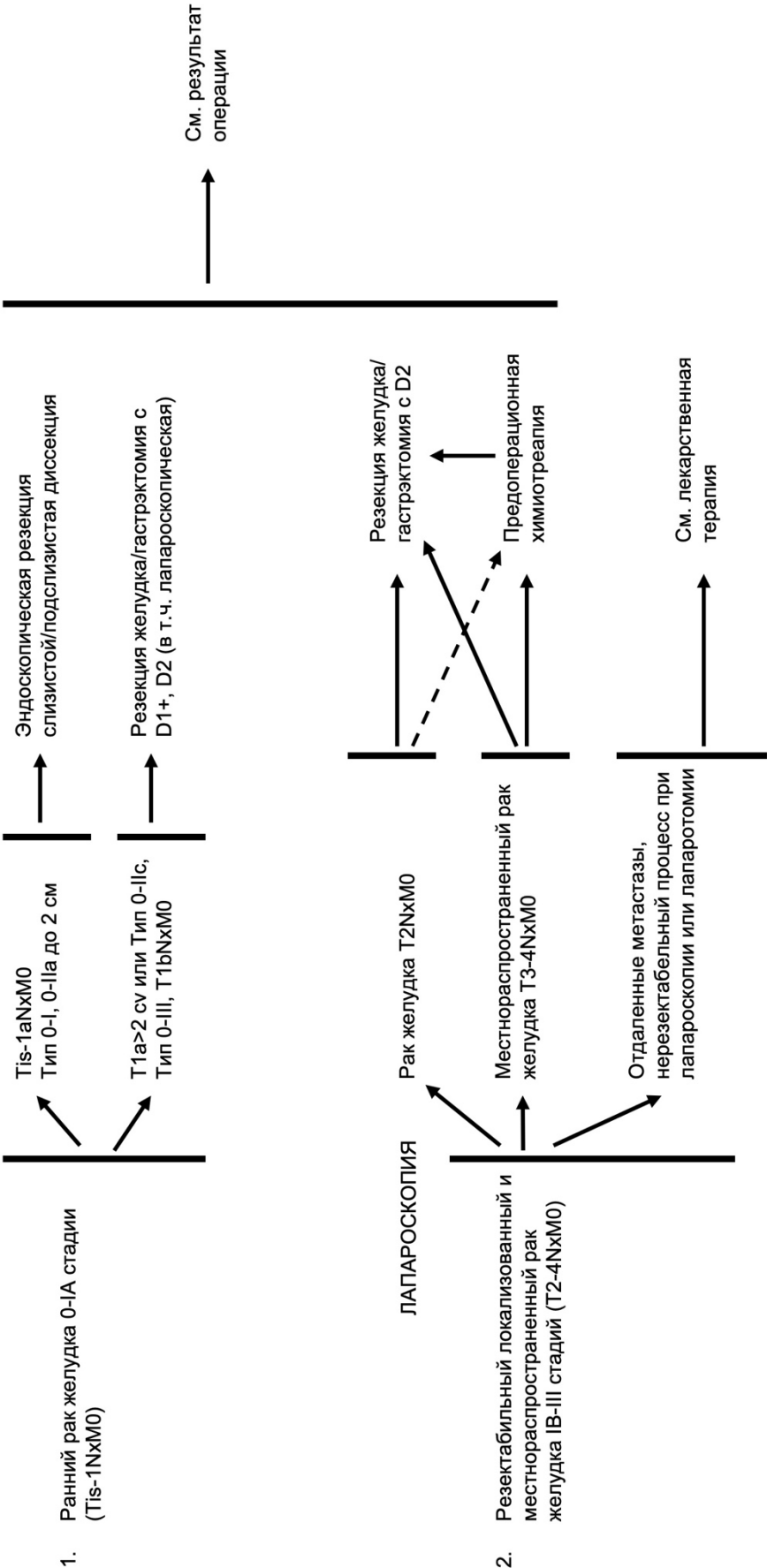


Схема 1. Прогностические группы при раке желудка

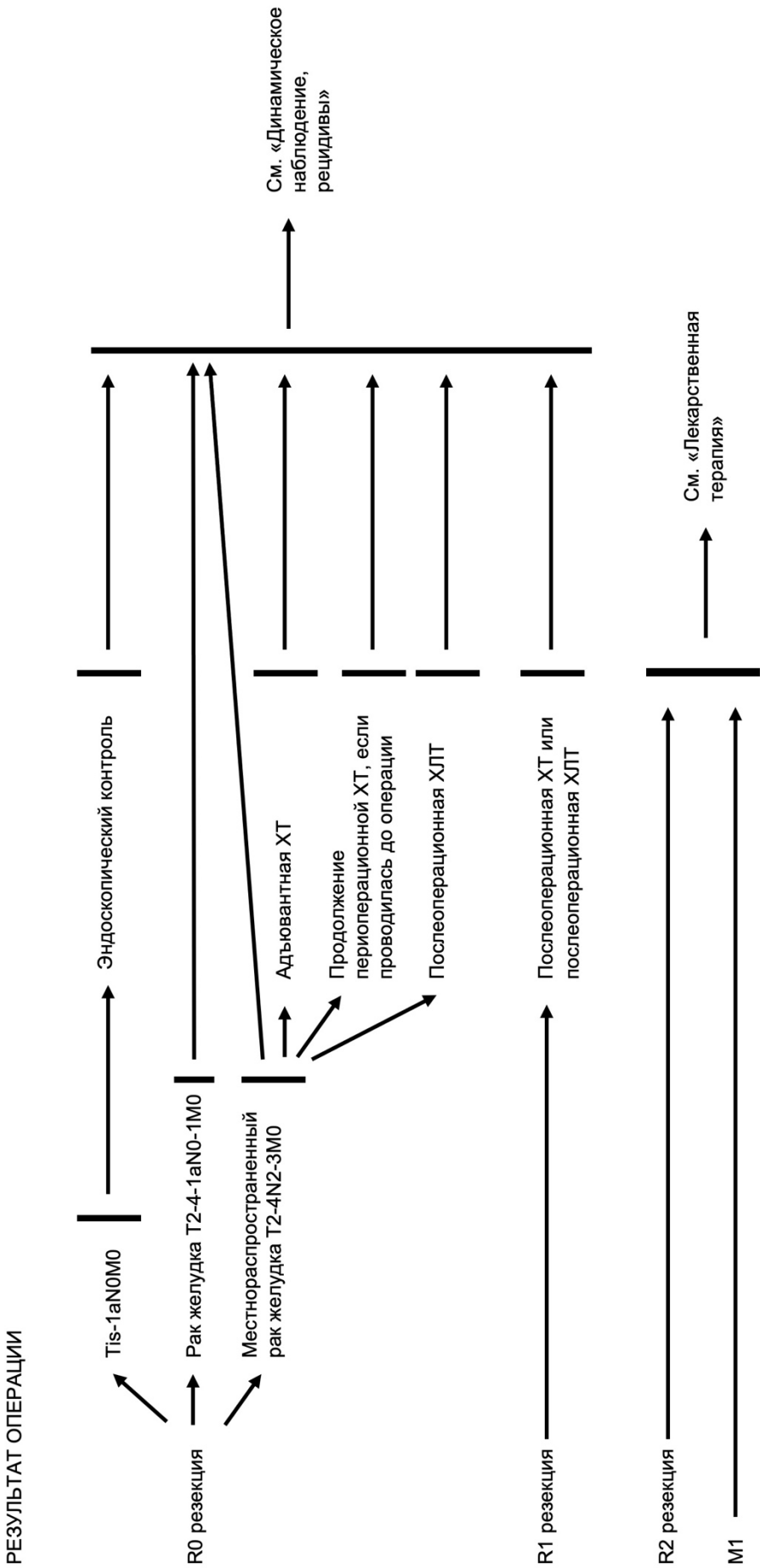


Схема 2. Результаты оперативных вмешательств при раке

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Карачун А.М., Кононец П.В., Малихова О.А., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Еремушкин М.А., Иванова Г.Е., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Крутов А.А., Обухова О.А., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Е.В., Хуламханова М.М., Романов А.И. Рак желудка. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2021;23(4):541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239
2. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.
3. Arnold, M.; Park, J.Y.; Camargo, M.C.; Lunet, N.; Forman, D.; Soerjomataram, I. Is Gastric Cancer Becoming a Rare Disease? A Global Assessment of Predicted Incidence Trends to 2035. *Gut* 2020, 69, 823–829
4. Stock, M.; Otto, F. Gene Deregulation in Gastric Cancer. *Gene* 2005, 360, 1–19.
5. Arnold, M.; Ferlay, J.; Van Berge Henegouwen, M.I.; Soerjomataram, I. Global Burden of Oesophageal and Gastric Cancer by Histology and Subsite in 2018. *Gut* 2020, 69, 1564–1571.
6. Ziegler H. Billroth's first gastric resection. *Der Krebsarzt.* 1949;4(2):49–59
7. Vogel B. Therapie des Magenkarzinoms im Wandel der Zeit. Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster; 2004.
8. Hacker von V. Zur Kasuistik und Statistik der Magenresektionen und Gastroenterostomien. *Zentralbl Chir.* 1885;12:60–8.
9. Kocher T. Zur Technik und zu den Erfolgen der Magenresektion. *Zentralbl Chir.* 1894;10:221–3.
10. Orr TG. A modified technic for total gastrectomy. *Arch Surg.* 1947;54(3):279–86.
11. Schlatter C. Über Ernährung und Verdauung nach vollständiger Entfernung des Magens—Ösophagoenterostomie—beim Menschen. *Bruns Beiträge Klin Chir.* 1897;19:757–76.
12. Ringel T. Die Resultate der operativen Behandlung des Magencarcinoms. *Bruns Beiträge.* 1903;38:585–600.
13. Mikulicz von J. Chirurgische Erfahrungen über Magencarcinom. *Centralbl Chir.* 1901;48:1197–201. Finney JM, Rienhoff WF. Gastrectomy. *Arch Surg.* 1929;2:141–62.
14. Finney JM, Rienhoff WF. Gastrectomy. *Arch Surg.* 1929;2:141–62.
15. Steingraber M. Operationsmortalität und Überlebensdauer nach der Gastrektomie. *Zentralbl Chir.* 1954;79:1089–95.
16. Häring R, Eckart J, John St, Perez P, Stallkamp B, Tung LC, Waldschmidt J. Die Nahtinsuffizienz der oesophagealen Anastomose nach Gastrektomie und Kardiaresektion. *Langenbecks Arch Chir.* 1971;328:295–310.
17. Holle F. Über die Indikation zur partiellen und totalen Resektion des Magens bei Carcinom. *Chirurg.* 1960;3:103–10.
18. Collier FA, Kay EB, McIntyre RS. Regional lymphatic metastases of carcinoma of the stomach. *Arch Surg.* 1941;43:748–61.
19. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1964;64:31–49.
20. Güttgemann A, Schreiber HW, Bernhard A. Erfahrungen mit der totalen Gastrektomie. *Langenbecks Arch Chir.* 1963;303:73–93.
21. Longmire WP. Total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Surg Gyn Obstet.* 1947;84:21–30.
22. Lortat-Jacob J, Giuli R, Estenne B, Clot P. Value of total gastrectomy for treatment of cancers of the stomach. Study of 482 radical operations. *Chirurgie.* 1975;101:59–67.
23. Collier FA, Kay EB, McIntyre RS. Regional lymphatic metastases of carcinoma of the stomach. *Arch Surg.* 1941;43:748–61.
24. Bittner R. Gastrectomie de nécessité. *Langenbecks Arch Chir.* 1987;372:577–82.
25. Hermanek P. Differenziertes chirurgisches Vorgehen bei der kurativen Therapie des Magenkarzinoms. *Leber Magen Darm.* 1996;26:64–72.
26. Hermanek P. Chirurgische Pathologie-TNM-System. *Langenbecks Arch Chir.* 1982;358:57–63.
27. Peiper HJ. Prinzipielle Gastrektomie beim Magenkarzinom—Pro und Kontra. *Med Welt.* 1982;33:241–5.
28. Schwemmler K. Subtotale oder totale Resektion beim Magenkarzinom: Vertreter des Contra. *Therapiewoche.* 1980;30:8557–9.
29. Hamelmann H. Stadiengerechte Chirurgie: Magenresektion und Relation zur Lokalisation, dem Tumor-typ und der Ausdehnung. In: Bünthe H, Herausgeber. Aktuelle Therapie des Magenkarzinoms. Berlin: Springer; 1985. pp. 47–59.
30. Junginger T. Konsensus der CAO, AIO und ARO: Multimodale Therapie bei Magenkarzinom. *Onkologie.* 1995;18:488–9.
31. Eypasch E, Wood-Dauphinée S, Williams JJ, Ure B, Neugebauer E, Troidl H. Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI). *Chirurg.* 1993;64:264–74.
32. 34. Bozzetti F, Bonfanti G, Gennari L. Subtotal gastrectomy or en principle total gastrectomy in cancer of the lower half of the stomach. *Onkologie.* 1992;15:84–91.
33. Delbrück H, Severin M, Jansen G. Postgastrektomiebefunde in der Nachsorge von 227 Patienten mit Magenkarzinom. *Z Gastroenterol.* 1991;29:222–6.
34. Buhl K, Lehnert T, Schlag P, Herfarth C. Reconstruction after gastrectomy and quality of life. *World J Surg.* 1995;19:558–64.
35. Jinnai D. Evaluation of extended radical operation for gastric cancer, with regard to lymph node metastasis and follow-up results. *Gann.* 1968;3:225–31.
36. Soga J. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer. *World J Surg.* 1979;3:701–8. 39.
37. Böttcher K, Roder JD, Siewert JR. für Deutsche Magenkarzinom-Studiengruppe. Wertigkeit der radikalen Lymphknotendissektion (Compartment I und II) beim Magenkarzinom. *Zentralbl Chir.* 1996;121:131–8.
38. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908–14.
39. Bengmark S, Domellöf L, Olsson AM. The role of splenectomy in stomach cancer operations. *Digestion.* 1971;4:314.
40. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg.* 1991;126:359–64.

41. Aretxabala de X, Konishi K, Yonemura Y, Ueno K, Yagi M, Noguchi M, Miwa K, Miyazaki I. Node dissection in gastric cancer. *Br J Surg.* 1987;74:770–3.
42. Maehara Y, Moriguchi S, Yoshida M, Takahashi I, Korenaga D, Sugimachi K. Splenectomy does not correlate with length of survival in patients undergoing curative total gastrectomy for gastric carcinoma. *Cancer.* 1991;67:3006–9.
43. Chew-Wun W, Maw-Jye H, Su-Shun L, Shyh-Haw T, Wing-Yiu L, Fang-Ku P. Lymph node metastasis from carcinoma of the distal one-third of the stomach. *Cancer.* 1994;73:2059–64.
44. Koga S, Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H, Kishimoto H. Prognostic significance of combined splenectomy of pancreaticosplenectomy in total and proximal gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg.* 1981;142:546–50.
45. Brady MS, Rogatko A, Dent LL, Shiu MH. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg.* 1991;126:359–64.
46. Meyer H-J, Jähne J, Weimann A, Pichlmayr R. Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms—Indikationen zur Splenektomie bei der Gastrektomie. *Chirurg.* 1994;65:437–40.
47. Böttcher K, Becker K, Busch R, Roder JD, Siewert JR. Prognosefaktoren beim Magencarcinom. *Chirurg.* 1992;63:656–61.
48. Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G, Doci R, Ballarini D, Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach. *Br J Surg.* 1990;77:53–56.
49. Meyer H-J, Jähne J, Wilke H. Perspectives of surgery and multimodality treatment in gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119:384–94.
50. Hirner A, Häring R, Kania U, Weber B. Maßnahmen beim Lokalrezidiv des Magenkarzinoms. In: Häring R, Herausgeber. Therapie des Magenkarzinoms. edition medizin, 1. Aufl, Germanay: Weinheim; 1984. pp. 715–22.
51. Dixon WJ. Use of triethylenethiophoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1971;173:26–39.
52. Serlin O, Keehn RJ, Higgins GA. Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. *Cancer.* 1977;40:1318–29.
53. Comis CL, Carter SK. A review of chemotherapy in gastric cancer. *Cancer.* 1974;34:1576–86.
54. Alcobendas F, Milla A, Estape J, Curto J, Pera C. Mitomycin C as an adjuvant in resected gastric cancer. *Ann Surg.* 1983;198:13–7.
55. Kovack JS, Moertel CG, Schutt AJ, Hahn RG, Reitemeier RJ. A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer.* 1974;33:563–7.
56. Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer.* 1982;49:1771–7.
57. Engstrom PF, Lavin PT, Douglass HO, Brunner KW. Postoperative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl-CCNU therapy for gastric cancer patients. *Cancer.* 1985;55:1868–73.
58. Macdonald JS. 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C—(FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer.* 1979;44:42–7.
59. Queißer W. Chemotherapy of advanced gastric carcinoma. *Onkologie.* 1986;9:319–31.
60. Klein HO, Dias Wickramanayake P, Dieterle F, Mohr R, Oekermann H, Brock J, Beyer D, Gross R. Chemotherapieprotokoll zur Behandlung des metastasierenden Magenkarzinoms. *Dtsch Med Wschr.* 1982;107:1708–12.
61. Leichmann L, Macdonald B, Dindogru A, Samson M. Platinum: a clinically active drug in advanced adenocarcinoma of the stomach. *Proc Am Ass Cancer Res.* 1982;110:430–6.
62. Moertel CG, Mittelman JA, Bakemeier RF, Engstrom P, Hanley J. Sequential and combination chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer.* 1976;38:678–82.
63. Inberg MV, Heinonen R, Rantakokko V, Viikari SJ. Surgical treatment of gastric carcinoma. *Arch Surg.* 1975;110:703–7.
64. Preusser P. Chemotherapie des Magenkarzinoms. In: Bünthe H, Meyer J, Preusser P, Herausgeber. Gastrointestinale Malignome. Interdisziplinäre Therapiekonzepte. 1. Aufl. Köln: Dtsch Ärzte-Verlag; 1990. pp. 74–93.
65. Haim N, Tsalik M, Robinson E. Treatment of gastric adenocarcinoma with the combination of etoposide, adriamycin and cisplatin (EAP): comparison between two schedules. *Oncology.* 1994;51:102–7.
66. Lerner A, Gonin R, Steel GD, Mayer AJ. Etoposide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1992;10:536–40.
67. Kelsen DA, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:541–8.
68. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AMG, Ohyama S. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 1993;11:1441–7.
69. Siewert JR, Fink U. Multimodale Therapiekonzepte bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Chirurg.* 1992;63:242–50.
70. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res.* 1983;43:1488–92.
71. Fisher B, Gunduz N, Coyle J. Presence of a growth stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res.* 1989;49:1996–2001.
72. Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma, response and outcome after complete resection. *Br J Surg.* 1995;82:1248–52.
73. Villar-Grimalt A, Candel MT, Garcia J, Bernacer B, Jimeno J. Combination of etoposide, adriamycin and cisplatin (EAP) in gastric cancer: association with severe toxicity. *Ann Oncol.* 1991;2:310–1.
74. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy for malignant diseases of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;164:89–93.
75. Sugarbaker PH. Management of peritoneal carcinomatosis. *Acta Med Austriaca.* 1989;16:57–60.
76. Archer SG, Gray BN. Intraperitoneal 5-fluorouracil infusion for treatment of both peritoneal and liver metastases. *Surgery.* 1990;108:502–7.
77. Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:970–4.
78. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsu M. Intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles with advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1994;20:183–4.

79. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsu M, Sawai K, Yamaguchi T. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg.* 1995;19:565–9.
80. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Cancer.* 1994;73:2048–52.
81. Fraass B, Miller AW, Kinsella TJ, Sindelar WF, Harrington FS, Yeakel K. Intraoperative radiation therapy at the National Cancer Institute: technical innovations and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:1299–311.
82. Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M, Manabe T, Tobe T, Inamoto T. Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. *World J Surg.* 1987;11:459–64.
83. Abe M, Nishimura Y, Shibamoto Y. Intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *World J Surg.* 1995;19:554–7.
84. Calvo FA, Henriquez I, Santos M, Escude L, et al. Intraoperative and external beam radiotherapy in advanced resectable gastric cancer: technical description and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:183–9.
85. Krämling HJ, Wilkowski R, Duhmke E, Cramer C, Willich N, Schildberg FW. Adjuvante intraoperative Strahlentherapie (IORT) beim Magenkarzinom. *Langenbecks Arch Chir (Suppl).* 1996;113:211–3.
86. Abe M, Yabumoto E, Takahashi M, Tobe T, Mori K. Intraoperative radiotherapy of gastric cancer. *Cancer.* 1974;34:2034–41.
87. Noyes RD, Weiss SM, Krall JM. Surgical complications of intraoperative radiation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group experience. *J Surg Oncol.* 1992;50:209–15.
88. Juhl H, Kalthoff H, Krüger U, Henne-Bruns D, Kremer B. Immunzytologischer Nachweis mikrometastatischer Zellen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. *Zentralbl Chir.* 1995;120:116–22.
89. Schlimok G, Funke I, Pantel K, et al. Micrometastatic tumour cells in bone marrow of patients with gastric cancer: methodological aspects of detection and prognostic significance. *Eur J Cancer.* 1991;27:1461–5.
90. Schlimok G, Funke I, Holzmann B, et al. Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:8672–6.
91. Nakajima T, Harashima S, Hirata M, Kajitani T. Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer. *Acta Cytol.* 1978;22:225–9.
92. Schott A, Vogel I, Krüger U, Kalthoff H, Schreiber H-W, Schmiegel W, Henne-Bruns D, Kremer B, Juhl H. Isolated tumor cells are frequently detectable in the peritoneal cavity of gastric and colorectal cancer patients and serve as a new prognostic marker. *Ann Surg.* 1998;227:372–9.
93. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg.* 1990;77:436–9.
94. Jauch K-W, Heiss MM, Grützner U, Funke I, Pantel K, Babic R, Eissner H-J, Riethmüller G, Schildberg F-W. Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1810–7.
95. Strong V. Defining the role of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):613–4.
96. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. vol. 2013. Cairo: Hindawi Publishing Corporation. Article ID 241320; 2013.
97. Billroth T. About 124 performed gastric and colon resections, gastroenterostomies and freeing of adhesions due to chronic intraabdominal diseases from November 1878 to June 1890 in my Clinic at the AKH in Vienna. Lecture at the surgical Section during the international congress in Berlin; 1890. (Available only in german).
98. Поддубная И.В., Каприн А.Д., Лядов В.К. Классификация опухолей TNM. 8-я ред. Руководство и атлас. Т. I: Опухоли торакоабдоминальной локализации. М.; Практическая медицина, 2018. – 424 с.
99. Поздеев Оскар Кимович, Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. факторы патогенности, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. 2018. №3.
100. Канцерогенез / Под ред. Д. Г. Заридзе. — М.: Медицина, К19 2004. - 576 с: ил. - ISBN 5-225-04787-4
101. Шулятьева Н.В., Дроздов В.Н., Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К., Ших Е.В. Значение инфекции *H.pylori* в развитии дефицита железа // ЭКГ. 2018. №6 (154).
102. Hirakawa M, Takada K, Sato M, Fujita C, Hayasaka N, Nobuoka T, Sugita S, Ishikawa A, Mizukami M, Ohnuma H, Murase K, Miyanishi K, Kobune M, Takemasa I, Hasegawa T, Sakurai A, Kato J. Case series of three patients with hereditary diffuse gastric cancer in a single family: Three case reports and review of literature. *World J Gastroenterol* 2020; 26(42): 6689-6697
103. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [Updated 2022 Feb 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
104. Scott K Sherman, James R Howe Familial Juvenile Polyposis Syndrome / The Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, University of Iowa Department of Surgery, Iowa City, IA, USA, 2013-05-01
105. Интернет-источник: https://www.wikiskripta.eu/w/Familiární_adenomatózní_polypóza
106. Заболевания прямой кишки: Учебник / К.Э. Миронов, Л.И. Вардаев, Горчак Ю.Ю. - М.: РИО РосУниМед, 2024. - 305 с. с илл.
107. Higham, P. et al. "Medical management update: Peutz Jeghers syndrome." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 109 1 (2010): 5-11.
108. Савельева Т.А. с соавт. : Что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология.* 2021; т. 20, No 2, с. 85–96. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>
109. Цапак Татьяна Анатольевна, Кляритская Ирина Львовна, Кривой Валерий Валентинович, Иськова Ирина Александровна Атрофический гастрит: фокус на клиническое значение // Крымский терапевтический журнал. 2023. №2.
110. Кашин С.В., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Иваников И.О., Федоров Е.Д. Основные положения новых европейских рекомендаций «Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка». Значение рекомендаций для российских специалистов. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(3):16-31.
111. Kim, H.N., & Uedo, N. (2013). What Have We Accomplished in Endoscopic Image Analysis for Atrophic Gastritis. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, 13, 6-19.
112. Hamada, Kenta et al. (2017). Fundic Gland Polyposis Associated with Proton-Pump Inhibitor Use. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine.*

113. Данилова Н.В., Попов П.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Харлова О.А., Юсупова Х.И., Агапов М.А. Аденокарцинома в гигантском гиперпластическом полипе желудка. Архив патологии. 2017;79(6):43-52.
114. Groisman GM, Depsames R, Ovidia B, Meir A. Metastatic carcinoma occurring in a gastric hyperplastic polyp mimicking primary gastric cancer: the first reported case. *Case Rep Pathol.* 2014;2014:781318. <https://doi.org/10.1155/2014/781318>
115. Каратаев С.Д., Далидович К.К., Чернышев А.Л. и др. Гигантский гипертрофический гастрит. Хронический гипертрофический полиаденоматозный гастрит, болезнь Менетрие (P.E. Menetrier). С.138-140. В кн. Максимов В.А., Далидович К.К., Куликов А.Г., Чернышов А.Л., Неронов В.А. Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения. М.: Издательство «АдамантЪ», 2016. – 848 с.
116. Рачков В.Е. Ахаласов А.Б. Болезнь Менетрие. С.484-488. В кн. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. / Под общей редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина.– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017.
117. Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка. РМЖ. 2003;26:1441.
118. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006;118:3030-44.
119. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
120. Hanada K, Graham DY. Helicobacter pylori and the molecular pathogenesis of intestinal-type gastric carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14:947-54.
121. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol.* 2013;107: 230-6.
122. Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, Tomezzoli A, Barbi S, et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol.* 2013;24:693-701.
123. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, Morita R, Yoshida Y, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: insights from bench to bedside and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3927-37.
124. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:211-7.
125. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p.
126. Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer.* 2005;8:71-4.
127. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol.* 2010;45:1-8.
128. Gray H, Balfour D. Cancer of the stomach. *Am J Cancer.* 1934;22:249-86.
129. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5191-204.
130. Faber K. Chronic gastritis: its relation to achylia and ulcer. *Lancet.* 1927;2:902-7.
131. Comfort MW. Gastric acidity before and after development of gastric cancer: its etiologic, diagnostic and prognostic significance. *Ann Intern Med.* 1951;34:1331-1348.
132. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* 1975;2:58-60.
133. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1:1273-5.
134. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1:1311-5.
135. Rugge M, Pennelli G, Pillozzi E, Fassan M, Ingravalle G, et al. Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43(Suppl 4):S373-84.
136. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
137. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:765-70.
138. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14:101-12.
139. The Cancer Genome Atlas Research N, Analysis Working Group: Dana-Farber Cancer I, Institute for Systems B, University of Southern C, Memorial Sloan Kettering Cancer C, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513:202-9.
140. Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet.* 2014;46:573-82.
141. Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46:583-
142. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med.* 2001;344:1904-9.
143. Pizzi M, Saraggi D, Fassan M, Megraud F, Di Mario F, et al. Secondary prevention of epidemic gastric cancer in the model of Helicobacter pylori-associated gastritis. *Dig Dis.* 2014;32:265-74.
144. Rugge M, Fassan M, Graham DY. Clinical guidelines: secondary prevention of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:128-9.
145. Pizzini S, Bisognin A, Mandruzzato S, Biasiolo M, Faccioli A, et al. Impact of microRNAs on regulatory networks and pathways in human colorectal carcinogenesis and development of metastasis. *BMC Genomics.* 2013;14:589.
146. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Geneva: The Agency: Secretariat of the World Health Organization Distributor; 1994. 270 p.
147. Helicobacter, Cancer Collaborative G. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49:347-53.
148. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol.* 2013;23:492-501.
149. Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2012;17(Suppl 1):9-15.
150. Holcombe C. Helicobacter pylori: the African enigma. *Gut.* 1992;33:429-31.
151. Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, Piazuelo MB, Friedman DB, et al. Iron deficiency accelerates Helicobacter pylori-induced carcinogenesis in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2013;123:479-92.
152. Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci.* 2008;99:195-201.

153. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of EpsteinBarr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137:824-33.
154. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005;96:1-6.
155. Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4296-303.
156. Gonzalez CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer*. 2012;130:745-53.
157. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1998-2001.
158. Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:137-46.
159. You WC, Blot WJ, Chang YS, Ershow AG, Yang ZT, et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res*. 1988;48:3518-23.
160. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:974-83.
161. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000;11:363-71.
162. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012;23:28-36.
163. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107:629-34.
164. Gonzalez CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer*. 2012;130:745-53.
165. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2006;14:21-33.
166. Fassan M, Baffa R, Kiss A. Advanced precancerous lesions within the GI tract: the molecular background. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:159-69.
167. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, Correa P, Rosenberg PS, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*. 2010;303:1723-8.
168. 57. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:235-56.
169. 58. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23:3-9.
170. Rugge M, Fassan M, Cavallin F, Zaninotto G. Re: risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1771-2.
171. Rugge M, Zaninotto G, Parente P, Zanatta L, Cavallin F, et al. Barrett's esophagus and adenocarcinoma risk: the experience of the North-Eastern Italian Registry (EBRA). *Ann Surg*. 2012;256:788-94; discussion 794-785.
172. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer*. 1997;74(5):551-5.
173. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):560-70.
174. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P. Cancer family syndrome. Genetic analysis of 22 Finnish kindreds. *Gastroenterology*. 1986;90(2):328-33.
175. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):2994-8.
176. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol*. 2000;157(3):747-54.
177. Hofgartner WT, Thorp M, Ramus MW, Delorefice G,
178. Chey WY, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2275-81.
179. Offerhaus GJ, Entius MM, Giardiello FM. Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):667-9.
180. Watanabe H, Enjoji M, Yao T, Ohsato K. Gastric lesions in familial adenomatosis coli: their incidence and histologic analysis. *Hum Pathol*. 1978;9(3):269-83.
181. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology*. 1997;113(2):659-63.
182. Abraham SC, Montgomery EA, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(10):1276-85.
183. Arnason T, Liang WY, Alfaro E, Kelly P, Chung DC, Odze RD, et al. Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. *Histopathology*. 2014;65(3):353-62.
184. Потапов А.А., Абдилатилов А.А., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., Горяйнов С.А., Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Кравчук А.Д., Куликов А.С., Шугай С.В., Никитин П.В., Баталов А.И., Шелыгин Ю.А., Любченко Л.Н., Алиев М.Д., Спаллоне А. Синдром Ли-Фраумени у пациента со множественными анапластическими олигодендроглиомами головного мозга (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2018;82(4):87-96.
185. Kimura K, Shinmura K, Hasegawa T, Beppu Y, Yokoyama R, Yokota J. Germline p53 mutation in a patient with multiple primary cancers. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31(7):349-51.
186. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A, Esteve J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol*. 1997;150(1):1-13.
187. Saito M, Kono K (2021) Landscape of EBV-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* 24: 983-989

188. Schulz, W.A. (2023). Stomach Cancer. In: Molecular Biology of Human Cancers. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-16286-2_18
189. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 года, 5-е издание. Архив патологии. 2020;82(4):58–69. <https://doi.org/10.17116/patol20208204158>
190. Strong VE, editor. Gastric Cancer. Springer, Cham. 2015.p. 333. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15826-6>
191. Fujiyoshi, M.R.A.; Inoue, H.; Fujiyoshi, Y.; Nishikawa, Y.; Toshimori, A.; Shimamura, Y.; Tanabe, M.; Ikeda, H.; Onimaru, M. Endoscopic Classifications of Early Gastric Cancer: A Literature Review. Cancers 2022, 14, 100. <https://doi.org/10.3390/cancers14010100>
192. Yada, Tomoyuki & Yokoi, Chizu & Uemura, Naomi. (2013). The Current State of Diagnosis and Treatment for Early Gastric Cancer. Diagnostic and therapeutic endoscopy. 2013. 241320. 10.1155/2013/241320
193. Ресурс интернета: https://vk.com/@hso_community-molekulyarno-geneticheskaya-klassifikaciya-raka-zheludka
194. Геворкян Ю. А., Дашков А. В., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Тимошкина Н. Н., Кутилин Д. С., Бондаренко О. К. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 65-78. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-7>, <https://elibrary.ru/izbfnt>
195. Анатомия человека. В двух томах. Т. 1/Под ред. М.Р.Сапина – 5-е издание, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 640 с.: ил.
196. Sobotta. Атлас анатомии человека / Под ред. Ф.Паульсена, Й. Ватке; пер. с англ., под ред. С.Е. Шемякова. В 3 т. Том II: Внутренние органы. : 2022. - 400 с. : ил. : 24,5 см. ISBN 978-5-98657-076-1
197. Kim et al. BMC Oral Health (2016) 16:60 DOI 10.1186/s12903-016-0215-y
198. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, Патологическая физиология: Учебник. 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2002—644 с 9.
199. Ресурс интернета: https://www.gastrointestinalatlas.com/english/Virchow_Node.html
200. McKenzie, B.J., Looock, J.W. Axillary nodal metastasis at primary presentation of an oropharyngeal primary carcinoma: a case report and review of the literature. J Med Case Reports 3, 7230 (2009). <https://doi.org/10.4076/1752-1947-3-7230>
201. Елисеева И.Н. Ресурс интернета: <https://www.krasotaimedicina.ru/authors/eliseeva-irina-nikolaevna/>
202. Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Широкова Ю.В., Хашенко Е.П., Оводенко Д.Л., Асатунова А.В., Кулабухова Е.А., Амосова А.А. РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА МЕЙГСА У ПОДРОСТКА // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023. №1 (98).
203. Huang Z, Li B, Qin H and Mo X (2023) Invasion characteristics and clinical significance of tumor-associated macrophages in gastrointestinal Krukenberg tumors. Front. Oncol. 13:1006183. doi: 10.3389/fonc.2023.1006183
204. Ресурс интернета: https://icd.who.int/ct/icd11_mms/ru/release
205. Климентов М.Н., Стяжкина С.Н., Казанцева Я.В., Пушина М.А. ИМЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ// Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей №5/2022
206. Tso S, Brockley J, Recica N, Ichyshyn A. Sister Mary Joseph's nodule: an unusual but important physical finding characteristic of widespread internal malignancy. Br J Gen Pract. 2013 Oct;63(615):551-2. doi: 10.3399/bjgp13X673900. PMID: 24152477; PMCID: PMC3782795.
207. RAIS, G., BOURHAFOUR, M., NAFIDI, F., RAIS, F.. A Huge Sister Mary Josephs Nodule From Signet Ring Cell Gastric Carcinoma Showing Good Response to FOLFOX-Based Chemotherapy Regimen. Journal of Medical Cases, North America, 13, mar. 2022.
208. G.L. Yao, Y.J. Tao, Y.G. Fan, Cutaneous metastasis from gastric cancer: Manifestation, diagnosis, treatment and prognosis. European Journal of Surgical Oncology, Volume 50, Issue 2, 2024, 107939, ISSN 0748-7983, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107939>.
209. Pliakou E, Lampropoulou DI, Nasi D, Aravantinos G. Skin metastases from gastric cancer, a rare entity masquerading as erysipelas: A case report. Mol Clin Oncol. 2022 Jun;16(6):110. doi: 10.3892/mco.2022.2543. Epub 2022 May 11. PMID: 35620210; PMCID: PMC9112402.
210. Otsuka, N., Nakagawa, Y., Uchinami, H. et al. Gastric cancer simultaneously complicated with extrahepatic bile duct metastasis and portal vein tumor thrombus: a case report. surg case rep 9, 182 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01764-y>
211. Е.В. Труилова, А.М. Иванов, Н.С. Бесова, И.Я. Скворцов, Н.Ц. Цымжитова Клиническое наблюдение редкого метастазирования аденокарциномы желудка в половой член // Фарматека №17 (330) / 2016
212. Протасова А.Э. Метастазирование аденокарциномы желудка в тело и шейку матки. Клинический случай // Злокачественные опухоли. 2018. №1.
213. Костромицкий Д.Н., Дроздов Е.С., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Подьяблонский А.С., Бондарь Л.Н., Тарасова А.С. Рак желудка с солитарным метастазом в яичко: редкий клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 134-139. - doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-134-139.
214. Глухов Евгений Вячеславович, Рохоев Гаджи Ахмадулаевич, Мочальникова Валерия Васильевна, Стилиди Иван Сократович Метастатическое поражение селезенки при раке желудка // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2012. №4.
215. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А., Бокслер М.И. - Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний - Российский кардиологический журнал №6 (86) / 2010
216. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза С.А. Сметнев, А.Н. Мешков
217. ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ. РАК ЖЕЛУДКА (клиника, диагностика, хирургическое лечение) / сост. Майорова Ю.Б., Леонтьева М.С., //Учебное пособие для студентов медицинских вузов М.: РИО МГМСУ, 2019. - 68 с.: илл.
218. Периоперационное ведение пациентов с рукавной резекцией желудка / сост. К.Э. Миронов, Л.И. Вардаев, А.О. Терехова; МГМСУ. – М.: РИО МГМСУ, 2021. - 100 с.: илл.
219. Рак желудка: диагностика и лечение: метод. пособие / А. А. Захаренко, К. Н. Вовин, М. А. Беляев [и др.]. - СПб.: РИЦ ПСПБГМУ, 2018. - 36 с. ISBN 978-5-88999-506-7
220. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Прак. онкология, 2009;10(1):20-7.
221. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. 2019. - 920 с.
222. Онкология: учебник для вузов / Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. - 2015. - 512 с.
223. K. Yao, Zoom Gastroscopy: Magnifying Endoscopy in the Stomach, DOI 10.1007/978-4-431-54207-0_14, © Springer Japan 2014

224. Tamura, N., Sakaguchi, Y., Furutani, W. et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in differentiating gastric cancer from matched adenoma in white light imaging. *Sci Rep* 12, 8349 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12315-0>
225. Doyama H, Yoshida N, Tsuyama S, Ota R, Takeda Y, Nakanishi H, Tsuji K, Tominaga K, Tsuji S, Takemura K, Yamada S, Katayanagi K, Kurumaya H, Iwashita A, Yao K. The "white globe appearance" (WGA): a novel marker for a correct diagnosis of early gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging (M-NBI). *Endosc Int Open*. 2015 Apr;3(2):E120-4. doi: 10.1055/s-0034-1391026. Epub 2015 Jan 14. PMID: 26133651; PMCID: PMC4477017.
226. Masunaga, Teppei. (2020). White globe appearance is an endoscopic predictive factor for synchronous multiple gastric cancer. *Annals of Gastroenterology*. 34. 10.20524/aog.2020.0565.
227. Miyaoka M, Yao K, Tanabe H, et al. Diagnosis of early gastric cancer using image enhanced endoscopy: a systematic approach. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2020 ;5:50. DOI: 10.21037/tgh.2019.12.16. PMID: 33073045; PMCID: PMC7530321
228. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:819-824. 10.1055/s-2006-944632
229. Yao K, Iwashita A, Tanabe H, et al. White opaque substance within superficial elevated gastric neoplasia as visualized by magnification endoscopy with narrow-band imaging: a new optical sign for differentiating between adenoma and carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2008;68:574-80. 10.1016/j.gie.2008.04.011
230. Нечипай А.М. Атрофический гастрит: не допустить худшего сценария / Эффективная фармакотерапия. 2021.Том 17. № 39. Гастроэнтерология
231. Kanemitsu T, Yao K, Nagahama T, et al. The vessels within epithelial circle (VEC) pattern as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging (ME-NBI) is a useful marker for the diagnosis of papillary adenocarcinoma: a case-controlled study. *Gastric Cancer* 2014;17:469-77. 10.1007/s10120-013-0295-1
232. Tjalma, Jolien et al. (2019). Quantitative fluorescence endoscopy: an innovative endoscopy approach to evaluate neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *Gut*. 69. [gutjnl-2019-319755](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319755).
233. Сухих М.В., Панченков Д.Н. Конфокальная лазерная эндомикроскопия верхних отделов пищеварительного тракта: история развития, возможности скрининга. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(4):42-46.
234. Safatle-Ribeiro AV, Ryoka Baba E, Corsato Scomparin R, Friedrich Faraj S, Simas de Lima M, Lenz L, Costa Martins B, Gusmon C, Shiguchissa Kawaguti F, Pennacchi C, Zilberstein B, Ribeiro U Jr, Maluf-Filho F. Probe-based confocal endomicroscopy is accurate for differentiating gastric lesions in patients in a Western center. *Chin J Cancer Res*. 2018 Oct;30(5):546-552. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.08. PMID: 30510366; PMCID: PMC6232359.
235. Ресурс интернета: <https://www.olympus-russia.com/medical/rmt/media/Content/Content-MSD/Images/Landingpages/ONCO-campaign-Russia-only/files/Классификация-EndoCyto-для-слизистой-оболочки-желудка.pdf>
236. Lee, H.H., Lim, C.H., Park, J.M. et al. Low accuracy of endoscopic ultrasonography for detailed T staging in gastric cancer. *World J Surg Onc* 10, 190 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-190>
237. Ресурс интернета: <https://efsumb.org/portfolio-item/liver-metastases/>
238. Zhang J, Cheng X, Han C, Li Z, Wang M and Zhu Y: Krukenberg tumor in a pregnant patient with severe preeclampsia. *Exp Ther Med* 7: 1476-1480, 2014
239. Ресурс интернета: Case courtesy of Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 59060
240. Choi HJ et al. Contrast-enhanced CT for differentiation of ovarian metastasis from gastrointestinal tract cancer: stomach cancer versus colon cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Sep;187(3):741-5. doi: 10.2214/AJR.05.0944. PMID: 16928939.
241. Kong, J.H., Lee, J., Yi, CA. et al. Lung metastases in metastatic gastric cancer: pattern of lung metastases and clinical outcome. *Gastric Cancer* 15, 292–298 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0104-7>
242. Park, Soo & Park, Jung & Moon, Seung & Cho, Young & Sun, Jong-Mu & Kim, Byung-Tae & Lee, Kyung-Han. (2018). Role of 18F-FDG PET/CT in patients without known primary malignancy with skeletal lesions suspicious for cancer metastasis. *PLOS ONE*. 13. e0196808. 10.1371/journal.pone.0196808.
243. Kitayama, J, Ishigami, H, Yamaguchi, H, et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018; 2: 116- 123. <https://doi.org/10.1002/ags3.12060>
244. Karanicolas PJ, Elkin EB, Jacks LM, Atoria CL, Strong VE, Brennan MF, Coit DG. Staging laparoscopy in the management of gastric cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*. 2011;213(5):644–51, 51 e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.018. PubMed PMID: 21872497.
245. Kriplani AK, Kapur BM. Laparoscopy for pre-operative staging and assessment of operability in gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1991;37(4):441–3. PubMed PMID: 1833260.
246. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*. 1996;119(6):611–4. PubMed PMID: 8650600.
247. Stell DA, Carter CR, Stewart I, Anderson JR. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. *Br J Surg*. 1996;83(9):1260–2. PubMed PMID: 8983624.
248. Asencio F, Aguilo J, Salvador JL, Villar A, De la Morena E, Ahamad M, Escrig J, Puche J, Viciano V, Sanmiguel G, Ruiz J. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. A prospective multicenter comparison with noninvasive techniques. *Surg Endosc*. 1997;11(12):1153–8. PubMed PMID: 9373284.
249. D'Ugo DM, Persiani R, Caracciolo F, Ronconi P, Coco C, Picciocchi A. Selection of locally advanced gastric carcinoma by preoperative staging laparoscopy. *Surg Endosc*. 1997;11(12):1159–62. PubMed PMID: 9373285.
250. Romijn MG, van Overhagen H, Spillenaar Bilgen EJ, Ijzermans JN, Tilanus HW, Lameris JS. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardiac carcinoma. *Br J Surg*. 1998;85(7):1010–2. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00742.x. PubMed PMID: 9692586.
251. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Inoue M, Sekimoto M, Doki Y, Takiguchi S, Imamura H, Taniguchi M, Monden M. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg*. 2000;24(9):1130–5; discussion 5–6. PubMed PMID: 11036293.
252. Kelly KJ, Wong J, Gladly R, Moore-Dalal K, Woo Y, Gonen M, Brennan M, Allen P, Fong Y, Coit D. Prognostic impact of RT-PCR-based detection of peritoneal micrometastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3333–9. doi:10.1245/s10434-009-0683-2. PubMed PMID: 19763694; PubMed Central PMCID: PMC275341.

253. Fujiwara Y, Okada K, Hanada H, Tamura S, Kimura Y, Fujita J, Imamura H, Kishi K, Yano M, Miki H, Okada K, Takayama O, Aoki T, Mori M, Doki Y. The clinical importance of a transcription reverse-transcription concerted (TRC) diagnosis using peritoneal lavage fluids in gastric cancer with clinical serosal invasion: a prospective, multicenter study. *Surgery*. 2014;155(3):417–23. doi:10.1016/j.surg.2013.10.004. PubMed PMID: 24439740.
254. Munasinghe A, Kazi W, Taniere P, Hallissey MT, Alderson D, Tucker O. The incremental benefit of two quadrant lavage for peritoneal cytology at staging laparoscopy for oesophagogastric adenocarcinoma. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4049–53. doi:10.1007/s00464-013-3058-5. PubMed PMID: 23836122.
255. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Виноградов И.Ю., Данилова Н.В., Кузнецова О.А., Франк Г.А. Сравнительный анализ определения HER2-статуса рака желудка в биопсийном и операционном материале. *Архив патологии*. 2014;76(6):22–27.
256. Qiu, M.Z., Shi, S.M., Chen, M., Wang, J., Wu, Q.N., Sheng, H., Zhang, H.Z., Yun, J.P., Zhou, Z.W., Wang, F.H., Yang, D.J., Xu, R.H. (2017). Comparison of HER2 and Lauren Classification between Biopsy and Surgical Resection Samples, Primary and Metastatic Samples of Gastric Cancer. *Journal of Cancer*, 8(17), 3531–3537. <https://doi.org/10.7150/jca.19984>.
257. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg*. 1992;79(3):245–7.
258. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer*. 1999;85(10):2119–23.
259. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg*. 1992;79(3):241–4.
260. Tsujitani S, Oka S, Saito H, et al. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery*. 1999;125(2):148–54.
261. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg*. 2001;88(3):444–9.
262. Tsujitani S, Oka S, Saito H, et al. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery*. 1999;125(2):148–54.
263. Yamao T, Shirao K, Ono H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer*. 1996;77(4):602–6.
264. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113–23.
265. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000;3(4):219–25.
266. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2009;41(9):751–7.
267. Гриневич М.В. Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка. Дисс. канд. мед. наук. 2017; С.-П., 121 с.
268. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*. 2001;48(2):225–9.
269. Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(4):560–3.
270. Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer / T. Gotoda // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – Vol. 3. – P. 71–73.
271. Kim, Sang. (2011). Endoscopic Treatment for Early Gastric Cancer. *Journal of gastric cancer*. 11. 146–54. 10.5230/jgc.2011.11.3.146.
272. Yamaguchi, Daisuke et al (2019). Colorectal endoscopic mucosal resection with submucosal injection of epinephrine versus hypertonic saline in patients taking antithrombotic agents: propensity-score-matching analysis. *BMC Gastroenterology*. 19. 10.1186/s12876-019-1114-x.
273. Mejia-Pérez LK, Abe S, Stevens T, Parsi MA, Jang SN, Oda I, Vargo JJ, Saito Y, Bhatt A. A minimally invasive treatment for early GI cancers. *Cleve Clin J Med*. 2017 Sep;84(9):707–717. doi: 10.3949/ccjm.84a.16063. PMID: 28885903.
274. Omori, Jun et al (2022). Prophylactic clip closure for mucosal defects is associated with reduced adverse events after colorectal endoscopic submucosal dissection: a propensity-score matching analysis. *BMC Gastroenterology*. 22. 10.1186/s12876-022-02202-3.
275. Hong, S.N., Lee, C.K. (2015). Colonoscopic Polypectomy. In: Chun, H., Yang, SK., Choi, MG. (eds) *Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55071-3_9
276. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования / *Практич.онкол.*, 2001:3(7), 9–17.
277. Рак желудка: диагностика и лечение: метод. пособие / А. А. Захаренко, К. Н. Вовин, М. А. Беляев [и др.]. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2018. – 36 с.
278. Резекция желудка по способу Ру: учеб. пособие / А. П. Михайлов, А. М. Данилов, А. Н. Напалков, В. П. Земляной, Б. В. Сигуа. — СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2013. — 32 с.
279. Дербенев С.Н. РЕКОНСТРУКЦИЯ МЕТОДОМ ДВОЙНОГО ТРАКТА (DOUBLE-TRACT) В СРАВНЕНИИ С РЕКОНСТРУКЦИЕЙ ПО РУ ПРИ ГАСТРЭКТОМИИ: ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ // *Современные проблемы науки и образования*. – 2024. – № 1. ;
280. Евсеев М.А., Фомин В.С., Клишин И.М., Евсеев А.М. Реконструкция по Ру в абдоминальной хирургии: историческая ретроспектива эволюции оперативного приема. Часть 1. *Клиническая медицина*.
281. Осминин С. В., Комаров Р. Н., Иванов Д. Л. Методы реконструкции желудочно-кишечного тракта после гастрэктомии по поводу рака желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;184(12): 68–75. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-68-75
282. Осминин С. В., Комаров Р. Н., Иванов Д. Л. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПАССАЖА ПИЩИ ПО ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):352–356. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17085>
283. Nadrowski, L. (2003). Is a distal jejunojejunal pouch nutritionally ideal in total gastrectomy? *The American Journal of Surgery*, 185(4), 349–353. doi:10.1016/s0002-9610(02)01402-2
284. Габуния З.Р., Праздников Э.Н., Каракетова М.Ю., Одишелидзе Н.В., Миронов К.Э. Способ выполнения гастрэктомии // Патент РФ: RU2577234C1, Бюл. №7

285. Jaruvongvanich V, Mahmoud T, Abu Dayyeh BK, Chandrasekhara V, Law R, Storm AC, Levy MJ, Vargas EJ, Marya NB, Abboud DM, Ghazi R, Matar R, Rapaka B, Buttar N, Truty MJ, Aerts M, Messaoudi N, Kunda R. Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy for the management of gastric outlet obstruction: A large comparative study with long-term follow-up. *Endosc Int Open*. 2023 Jan 13;11(1):E60-E66. doi: 10.1055/a-1976-2279. PMID: 36644538; PMCID: PMC9839427.
286. Shim, KN. (2015). Endoscopic Dilation and Stenting for Pyloric Stenosis. In: Chun, H., Yang, SK., Choi, MG. (eds) *Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55071-3_15
287. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 405–424.
288. Стилиди Е.И. Синдром приводящей петли. Ресурс интернета: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_gastroenterologia/afferent-loop-syndrome
289. Afferent Loop Syndrome Ресурс интернета: <https://emedicine.medscape.com/article/188275-overview?form=fpf>
290. Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, et al. Mor- bidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3008–14.
291. Grossmann EM, Longo WE, Virgo KS, et al. Mor- bidity and mortality of gastrectomy for cancer in Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Surgery*. 2002;131(5):484–90.
292. Kubo M, Sasako M, Gotoda T, et al. Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrecto- my: proposal for a new classification. *Gastric Can- cer*. 2002;5(2):83–9.
293. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996;347(9007):995–9.
294. Lang H, Piso P, Stukenborg C, et al. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(2):168–71.
295. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after to- tal gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 2010;97(7):1035–42.
296. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, et al. Poor survival rate in patients with postoperative intra- abdominal infectious complications following cura- tive gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1575–83.
297. Alldinger I, Schmitt MM, Dreesbach J, et al. En- doscopic treatment of anastomotic leakage after esophagectomy or gastrectomy for carcinoma with self-expanding removable stents. *Hepatogastroen- terology*. 2014;61(129):111–4.
298. Blackmon SH, Santora R, Schwarz P, et al. Utility of removable esophageal covered self-expanding metal stents for leak and fistula management. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):931–6 (discussion 936–7).
299. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicenter surgical study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1490–3.
300. Yoo HM, Lee HH, Shim JH, et al. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing cura- tive resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2011;104(7):734–40.
301. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and mor- bidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327(7425):1192–7.
302. Чайка А.В., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):4-17. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-4-17>
303. Гасиева О.Ю., Эмбунтниеж Ю.В., Березина О.И., Бордин Д.С. Демпинг-синдром: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (14): 42–47.
304. Mine S, Sano T, Tsutsumi K, et al. Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;211(5):628–36.
305. van der Kleij FG, Vecht J, Lamers CB, et al. Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(12):1162–6.
306. Li-Ling J, Irving M. Therapeutic value of octreotide for patients with severe dumping syndrome—a review of randomised controlled trials. *Postgrad Med J*. 2001;77(909):441–2.
307. Arts J, Caenepeel P, Bisschops R, et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dump- ing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):432–7.
308. Didden P, Penning C, Masclee AA. Octreotide ther- apy in dumping syndrome: analysis of long-term re- sults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(9):1367–75.
309. Vecht J, Lamers CB, Masclee AA. Long-term results of octreotide-therapy in severe dumping syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(5):619–24.
310. Sawyers JL, Herrington JL Jr. Superiority of anti- peristaltic jejunal segments in management of severe dumping syndrome. *Ann Surg*. 1973;178(3):311–21.
311. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, et al. Ursodeoxy- cholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastro- enterology*. 1985;89(5):1000–4.
312. Белоцкая Л. В., Чистохин С. Ю. К патогенезу, профилактике и лечению постваготомической диареи // *Acta Biomedica Scientifica*. 2011. №S4.
313. Nakagawa M, Choi YY, An JY, Hong JH, Kim JW, Kim HI, et al. Staging for remnant gastric cancer: the metastatic lymph node ratio vs. the UICC 7th edition system. *Ann Surg Oncol*. 2016; <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5390-1>. PubMed PMID: 27370654
314. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does rem- nant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2015; <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0582-0>. Epub 2015/12/17. PubMed PMID: 26667370
315. Ojima T, Takifuji K, Nakamura M, Nakamori M, Katsuda M, Iida T, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric tumors in various types of rem- nant stomach. *Endoscopy*. 2014;46(8):645–9. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365454>. PubMed PMID: 24777426
316. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Tsuzuki T, Yagi S, Kato J, et al. Endoscopic submucosal dissection
317. for cancers of the remnant stomach after distal gas- trectomy. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(2):359–63. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.10.021>. Epub 2008/01/30. PubMed PMID: 18226704
318. Hirasaki S, Kanzaki H, Matsubara M, Fujita K, Matsumura S, Suzuki S. Treatment of gastric remnant cancer post distal gastrectomy by endoscopic submu- cosal dissection using an insulation-tipped diathermic knife. *World J Gastroenterol*. 2008;14(16):2550–5. Epub 2008/04/30. PubMed PMID: 18442204; PubMed Central PMCID: PMCPCMC2708368

319. 10. Nonaka S, Oda I, Makazu M, Haruyama S, Abe S, Suzuki H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in the remnant stomach after gastrectomy. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):63–72. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.02.006>. Epub 2013/04/10PubMed PMID: 23566640
320. 11. Tanaka S, Toyonaga T, Morita Y, Fujita T, Yoshizaki T, Kawara F, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in anastomosis site after distal gastrectomy. *Gastric Cancer.* 2014;17(2):371–6. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0283-5>. Epub 2013/07/23. PubMed PMID: 23868403
321. 12. Lee JY, Choi IJ, Cho SJ, Kim CG, Kook MC, Lee JH, et al. Endoscopic submucosal dissection for metachronous tumor in the remnant stomach after distal gastrectomy. *Surg Endosc.* 2010;24(6):1360–6. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0779-6>. PubMed PMID: 19997930
322. Choi YY, Kwon IG, Lee SK, Kim HK, An JY, Kim HI, et al. Can we apply the same indication of endoscopic submucosal dissection for primary gastric cancer to remnant gastric cancer? *Gastric Cancer.* 2014;17(2):310–5. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0265-7>. Epub 2013/05/23. PubMed PMID: 23695167
323. Noh S, Hyung W, editors. *Surgery for Gastric Cancer.* Berlin: Springer; 2019.
324. Крылов, Н. Н. "Вирховская железа": исторические и дидактические особенности описания эпонима / Н. Н. Крылов, А. В. Алекберзаде, Е. А. Пятенко // *История медицины.* – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 99-103. – DOI 10.17720/2409-5583.t5.1.2018.09i. – EDN XRTWIH.
325. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рём ; пер. с англ. Т.П.Мосоловой.—7-е изд.—М. : Лаборатория знаний, 2021.— 509 с. : ил. ISBN 978-5-00101-217-7
326. Бердов, Б.А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением / Б.А. Бердов, В.Ю. Скоропад, К.В. Пахоменко, Г.А. Хичева // *Практическая онкология.* — 2001. — № 3. — С.35—44.
327. Тер-Ованесов М.Д., Кукош М.Ю. Интраоперационная лучевая терапия: вчера, сегодня, завтра (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2017;3(35):23-28.
328. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань 1991; 360
329. Чернявский А.А., Лавров Н.А. Выбор объема лимфаденэктомии при операциях по поводу рака желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015;(3):26-33.
330. Карчун А.М. Дифференцированная хирургическая тактика лечения больных раком желудка: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12 - ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. ПЕТРОВА» Минздрава России, С.-П., 2014 - 279 с.
331. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н., Ковальков К.А., Разумовский А.Ю. Лапароскопическая кнопочная гастростомия у детей. *Эндоскопическая хирургия.* 2014;20(4):39-45.
332. Meyers, C.H., Grant, J.P. (1996). Laparoscopic Gastrostomy and Jejunostomy. In: *Atlas of Laparoscopic Surgery.* Current Medicine Group, London. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9316-1_4
333. Олексенко В.В., Ефетов С.В., Захаров В.А., Щербakov Г.В. Профилактика рефлюкс-эзофагита после гастрэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015;(3):42-47.
334. Rubandi P. Uber einige zeitgemass Fragen der Oesophaguschirurgie. *Acta Chirurgia Academiae Scientiarum Hungaricae* 1960; 1: 2: 179—193.
335. Andachi S., Takeda T., Fukao K. Evaluation of esophageal bile reflux after total gastrectomy by gastrointestinal and hepatobiliary dual scintigraphy. *Surg Today* 1999; 29: 4: 301—306.
336. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Назаров Н.С. Курсовое и поддерживающее лечение больных с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии или резекции желудка. *Терапевтический архив.* 2014;86(8):50-55.
337. Волков Владимир Егорович, Волков Сергей Владимирович Острый послеоперационный панкреатит после гастрэктомии и спленопанкреатогастрэктомии // *Вестник ЧГУ.* 2012. №3.
338. Ранние осложнения после гастрэктомии с односторонним эзофагоэнтероанастомозом / Ф. Ш. Ахметзянов, Р. Р. Гайнаншин, Ф. Ф. Ахметзянова [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 7-14. – DOI 10.20969/VSKM.2020.13(3).7-14. – EDN JXDNIQ.
339. Волков Владимир Егорович, Катанов Евгений Степанович, Волков Сергей Владимирович, Жамков Дмитрий Геннадьевич Диагностика и общие принципы лечения острого послеоперационного панкреатита у больных после гастрэктомии // *Вестник ЧГУ.* 2012. №3.
340. Приложение к приказу Департамента здравоохранения города Москвы от 21.02.2023 № 150 «Об Инструкции по диагностике и лечению острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы»