

17. Sinkovic A., Pehnc Z. In-hospital mortality and treatment in elderly patients with st-elevation myocardial infarction. *Austrian J. Cardiol.* 2005; 12 (11—12): 282—4.
18. Huber K. Increase of efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction by improvement of the characteristics of new fibrinolytic agents. *Wien. Klin. Wschr.* 2000; 112: 742—8.
19. Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W., Granger C.B., Berioli S., Barbash G. et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents. A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2253—61.
20. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W., Granger C.B., Adgey A.A., Arntz H.R. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 108: 135—42.
21. Franken M., Nussbacher A., Liberman A., Wajngarten M. ST elevation myocardial infarction in the elderly. *J. Geriatr. Cardiol.* 2012; 9 (2): 108—14.
22. Danzi G.B., Centola M., Pomidossi G.A., Consonni D., De Matteis S., Stabile A. et al. Usefulness of primary angioplasty in nonagenarians with acute myocardial infarction. 2010; 106 (6): 770—3.
23. Kochergina A.M. Management of acute coronary syndrome in the elderly. Problems and solutions. *Ateroskleroz.* 2013; 9 (3—4): 65—72. (in Russian)
24. Ndrepepa G., Berger P.B., Mehilli J., Seyfarth M., Neumann F.-J., Schömig A. et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 690—7.
25. Kikkert W.J., Delewi R., Ouweneel D.M., van Nes S.H., Vis M.M., Baan J. Jr et al. Prognostic value of access site and nonaccess site bleeding after percutaneous coronary intervention: A cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (6): 622—30.
26. Klein L.W. Is patient frailty the unmeasured confounder that connects subacute stent thrombosis with increased periprocedural bleeding and increased mortality? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1760—2.
27. Rao S.V., McCoy L.A., Spertus J.A., Krone R.J., Singh M., Fitzgerald S. et al. Updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (6): 897—904.
28. Rao S.V., Dai D., Subherwal S., Weintraub W.S., Brindis R.S., Messenger J.C. et al. Association between periprocedural bleeding and long-term outcomes following percutaneous coronary intervention in older patients. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (9): 958—65.
29. Vavalle J.P., Clare R., Chiswell K., Rao S.V., Petersen J.L., Kleiman N.S. et al. Prognostic Significance of Bleeding Location and Severity Among Patients With Acute Coronary Syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (7): 709—17.
30. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W., Clayton T.C., Dangas G.D., Feit F. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (12): 1457—66.
31. He'ctor Bueno, Francisco Fernandes-Aviles. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart.* 2012; 98: 162—8.
32. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Newby L.K. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009; 119: 1843—5.
33. Mehran R., Pocock S., Nikolsky E., Dangas G.D., Clayton T., Claessen B.E. et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiogram to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 654—64.
34. Harchenko M.S., Jerlih A.D., Kosenkov E.I., Masenko V.P., Gratsianskiy N.A. et al. Adding cystatin C to the GRACE scale improves the prediction of bleeding complications in non-invasively treated patients with acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2012; 11 (6): 38—43. (in Russian)
35. Jolly S.S., Amlani S., Hamon M., Yusuf S., Mehta S.R. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. Heart J.* 2009; 157: 132—40.
36. Louvard Y., Benamer H., Garot P., Hildick-Smith D., Loubeyre C., Rigattieri S. et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1177—80.
37. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T., Newby L.K., Gibson C.M., Allen-LaPointe N.M. et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J.A.M.A.* 2005; 294: 3108—16.
38. Barbarash O.L., Zykov M.V., Bykova I.S., Kashtalov V.V., Karetnikova V.N., Barbarash L.S. Role of renal dysfunction and multivessel disease in patient's prognosis in STEMI. *Kardiologiya.* 2013; 9: 26—32. (in Russian)
39. Parakhonskiy A.P., Tsyganok S.S. Osobennosti farmakoterapii v pozhilom vozraste. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2005; 7: 78. (in Russian)

Поступила (received) 16.09.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.33-002.18-036.1-07-08

БОЛЕЗНЬ МЕНЕТРИЕ

Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, 127473, г. Москва

Для корреспонденции: Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии;
e-mail: dna-mit8@mail.ru

Болезнь Менетрие (БМ) — крайне редкое заболевание желудка неизвестной этиологии, характеризующееся выраженной гипертрофией слизистой оболочки желудка. К настоящему времени описано более 300 случаев этого заболевания. В качестве основных причинных факторов развития БМ в настоящее время рассматриваются инфекция Helicobacter pylori и цитомегаловирусное поражение. Наиболее частым симптомом БМ является боль в эпигастральной области, выявляющаяся у большинства больных. Важным и достаточно частым признаком БМ являются периферические отеки, обусловленные гипоальбуминемией на фоне увеличения проницаемости слизистой оболочки желудка. Наиболее состоятелен диагноз БМ при одновременном наличии следующих признаков: диффузно увеличенных складок слизистой оболочки в теле желудка, фовеолярной гиперплазии и железистой атрофии с уменьшенным количеством париетальных и главных клеток, гипоальбуминемии и периферических отеков. Оптимальный метод лечения БМ ввиду крайней редкости этого заболевания не определен.

Ключевые слова: болезнь Менетрие; гигантский гипертрофический гастрит; гипопро테인емическая гипертрофическая гастропатия.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 94 (4): 11—15.

Menetrier disease (MD) is a very rare stomach pathology of unknown etiology characterized by manifest hypertrophy of gastric mucosa. The main causes of MD are believed to be Helicobacter pylori and cytomegalovirus infections. The most frequent symptom is epigastric pain. Also common are peripheral oedema due to hypoalbuminemia and increased permeability of gastric mucosa. The main diagnostic signs of MD include diffusive enhancement of mucosal folds, foveolar hyperplasia and glandular atrophy with a decrease in the number of main and parietal cells, hypoalbuminemia and peripheral oedema. MD being a very rare condition, the optimal method for its treatment is unknown.

Key words: Menetrier disease; giant hypertrophic gastritis; hypoproteinemic hypertrophic gastropathy.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (4): 11—15. (in Russian)

Согласно современным представлениям, болезнь Менетрие (БМ) — это редкое заболевание желудка неизвестной этиологии, характеризующееся выраженной гипертрофией слизистой оболочки желудка — СОЖ (гиперпластическая гастропатия) [1, 2]. Заболевание впервые было описано в 1888 г. французским патологоанатомом Пьером Менетрие (Pierre Eugène Ménétrier (1859—1935) [3]. Менетрие описал признаки гипертрофии СОЖ с полиповидными и листовидными полиаденоматозными изменениями, выявленными в серии аутопсий при исследовании дна и тела желудка, образно сравнив утолщенные складки СОЖ с мозговыми извилинами. Впоследствии описанные патологические изменения СОЖ стали классическими патоморфологическими признаками болезни, которая получила имя своего первооткрывателя. В литературе БМ имеет ряд синонимов: «гигантский гипертрофический гастрит», «гигантоскладочный гастрит», а также «гипопротеинемическая гипертрофическая гастропатия» [1, 4].

Эпидемиология. Истинная распространенность и заболеваемость БМ неизвестна. К настоящему времени описано более 300 случаев этого заболевания [1]. Примерно 75% пациентов с БМ — мужчины [5]. БМ наиболее характерна для взрослой популяции, однако может выявляться и у детей [2, 6]. Средний возраст дебюта заболевания составляет от 30 до 60 лет [2, 5, 7].

Этиология и патогенез. На настоящий момент этиология БМ остается неизвестной. Большинство специалистов склонны считать, что это заболевание является приобретенным и не имеет определенной генетической детерминированности [1, 4]. Вместе с тем случаи документального выявления БМ у сиблингов позволяют предполагать наличие генетических изменений в развитии рассматриваемого заболевания [8].

В качестве основных причинных факторов развития БМ в настоящее время рассматриваются инфекция *Helicobacter pylori* (*Hp*) и инфекция цитомегаловирусом (ЦМВ) [1, 9, 10]. И хотя причинно-следственная связь между указанными инфекционными агентами и развитием БМ на современном этапе развития молекулярной биологии и патофизиологии остается неочевидной, случаи разрешения симптоматики при проведении эрадикационной терапии *Hp* и ЦМВ демонстрируют возможную роль этих факторов в патогенезе [10, 11].

В целом показано, что ЦМВ-инфекция наиболее часто встречается у детей с БМ. В разных выборках от 70 до 77% детей с БМ имеют сочетанную ЦМВ-инфекцию [6, 12, 13]. В свою очередь ряд ретроспективных исследований взрослой популяции больных БМ продемонстрировали высокое инфицирование *Hp* (до 90%), менее характерное для педиатрической практики [14—16]. Стоит отметить, что в настоящее время имеется 3 документированных случая коинфекции *Hp* и ЦМВ у детского контингента пациентов. При этом во всех случаях эрадикация *Hp* приводила к регрессу заболевания, что позволило специалистам сделать вывод о преобладающей роли инфекции *Hp* в генезе БМ [17—19].

Результаты исследований последних десятилетий показали, что важным звеном патогенеза БМ является повышенная выработка трансформирующего фактора роста α (TGF α) [20, 21]. Локальная гиперэкспрессия TGF α в СОЖ при проведении иммуногистохимического исследования наблюдается практически во всех документированных случаях БМ [5, 22]. При этом в рамках БМ гиперэкспрессии указанного фактора в других тканях тела человека не наблюдается [23].

Роль TGF α в генезе БМ подчеркивается экспериментальными исследованиями на трансгенных мышах, у которых гиперпродукция TGF α в ткани желудка ассоциировалась с развитием всех основных признаков заболевания [21, 23, 24]: фовеолярной гиперплазии; повышенной выработки муцинов; уменьшения числа главных и париетальных клеток в железах желудка; уменьшения выработки соляной кислоты.

На молекулярном уровне патогенетическое действие TGF α опосредуется через рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [25]. Указанный трансмембранный рецептор обладает тирозинкиназной активностью. Связывание TGF α в качестве лиганда с EGFR приводит к конформационной модификации в виде димеризации рецептора и последующей реакции фосфорилирования тирозиновых остатков интрацеллюлярного домена с инициацией путей внутриклеточной сигнальной трансдукции (MAPK и PI3K-AKT-mTOR) [26, 27]. Активация пути MAPK ассоциирована с пролиферацией клеточных линий; в свою очередь активация пути PI3K-AKT-mTOR приводит к несостоятельности апоптоза, а следовательно, к повышенному риску малигнизации (рис. 1) [23, 27, 28], ввиду чего с позиций

молекулярной медицины есть повод рассматривать БМ как предраковое состояние [29].

Важно подчеркнуть, что молекулярный дефект, приводящий к локальной гиперпродукции TGF α , до сих пор не известен [2, 23]. В настоящее время связь предполагаемых причинных факторов БМ (*Hp*, ЦМВ) с гиперпродукцией TGF α и повышенной активацией EGFR остается малоизученной. В ряде недавних исследований (2007, 2013 и 2014 гг.) продемонстрировано, что *Hp* может индуцировать повышение экспрессии EGFR в клетках, однако достоверные связи этого микроорганизма и гиперэкспрессии TGF α в СОЖ отсутствуют [30—32]. Представляют интерес данные, свидетельствующие о том, что ЦМВ при инфицировании клетки способен взаимодействовать с EGFR, активируя внутриклеточные пути сигнальной трансдукции рецептора [33]. Эти данные подчеркивают возможную этиологическую роль ЦМВ в генезе БМ.

Клиническая картина. В целом клинические признаки БМ эквиваленты как для педиатрической, так и для взрослой практики, однако для этих групп характерно наличие соответствующих вариантов естественного течения заболевания [1, 12, 34]: острое начало с последующим саморазрешением (характерно для педиатрической практики, для детей младше 10 лет) и постепенное (реже острое) начало с последующим прогрессированием (большинство случаев из взрослой практики).

Клиническая картина БМ не является специфичной (см. таблицу). Вместе с тем характерное мозаичное сочетание основных симптомов дает клиницисту возможность предположить диагноз часто еще до этапа лабораторно-инструментального обследования [2, 5, 7, 29].

Наиболее частым симптомом БМ является боль в эпигастральной области, выявляющаяся у большинства больных [5, 29, 35]. Как правило, ей сопутствуют тошнота и рвота (могут возникнуть на высоте боли). Важным и достаточно частым признаком БМ являются периферические отеки, обусловленные гипоальбуминемией на фоне повышения проницаемости СОЖ [2, 36]. Также для БМ характерно прогрессирующее уменьшение массы тела [35].

В литературе нет четкой конкретизации осложненной БМ. Явные желудочно-кишечные кровотечения на фоне БМ редки, однако возможны скрытые геморрагии, проявляющиеся вторичной гипохромной анемией [5]. Вероятна также повышенная частота тромбозов, обусловленная уменьшением объема циркулирующей крови [23].

В настоящее время БМ принято характеризовать как предраковое заболевание желудка, хотя истинный потенциал малигнизации неизвестен [1]. Так, в серии наблюдений выявлена ассоциация БМ с последующим развитием рака желудка примерно у 15% больных [37, 38]. В то же время из-за низкого методологического качества наблюдений (отсутствие адекватной гистологической верификации диагноза и длительного периода проспективного наблюдения) некоторые авторы сомневаются в наличии этой взаимосвязи [4].

Диагностика. Ввиду отсутствия патогномоничных признаков БМ представляется клинико-морфологическим диагнозом. Диагноз БМ базируется на совокупности клинических, эндоскопических и гистологических критериев. Наиболее состоятелен диагноз БМ при одновременном наличии следующих признаков [2, 29]: диффузно увеличенных складок слизистой оболочки в теле желудка; фовеолярной гиперплазии и железистой атрофии с уменьшенным количеством париетальных и главных клеток; гипоальбуминемии и периферического отека.

В биохимическом анализе сыворотки крови наиболее выраженным признаком является гипоальбуминемия, выявляющаяся у 20 — 100% пациентов [35, 39]. Уровень гастрина в плазме крови, как правило, находится в пределах нормы [40].

Суточное мониторирование pH желудка, а также исследование базального уровня желудочной секреции позволяют в большом проценте случаев выявить гипохлоргидрию, обусловленную уменьшением массы париетальных клеток СОЖ [2, 29].

Рентгенография желудка с двойным контрастированием позволяет выявить скопление толстых извилистых складок, значительно выступающих в просвет желудка (дефекты наполнения неправильной формы) [1]. При компьютерной томографии органов брюшной полости можно выявить эквивалентную картину: диффузное утолщение желудочных стенок без признаков лимфаденопатии [5].

Характерными визуальными признаками при проведении эзофагогастроуденоскопии является выявление утолщенных складок СОЖ (преимущественно в теле органа), принимающих вид мозговых извилин

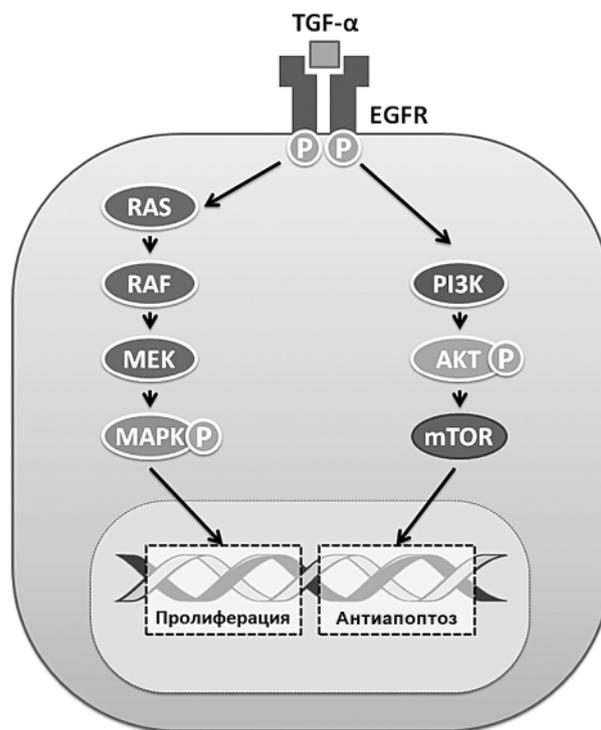


Рис. 1. Основные пути внутриклеточной сигнальной трансдукции, ассоциированные с активацией EGFR.

Основные клинические проявления БМ (сводные данные литературы [5, 34, 35])

Симптом	Частота, %
Боль в эпигастральной области	48—74
Тошнота	40
Рвота	38—48
Периферические отеки	38—44
Уменьшение массы тела	32—45
Анемия	28
Диарея	10—12
Раннее насыщение	4

(рис. 2) [1, 5, 29]. Возможна повышенная контактная ранимость СОЖ, нередко наблюдаются эрозивные изменения [35].

Ведущее значение в диагностике БМ отводится биопсии «через всю толщу» СОЖ (расширенная биопсия). Микроскопические изменения СОЖ при БМ главным образом выражаются в изменении количественного соотношения клеток эпителия фовеолярного типа и клеток собственных желез желудка [2, 5, 23]. Оригинальный рисунок Пьера Менетрие демонстрирует нам основные микроскопические особенности рассматриваемой патологии (рис. 3): фовеолярную гиперплазию (гиперплазия поверхностных слизистых клеток) и железистую атрофию (уменьшение количества париетальных и главных клеток) [1, 3, 29]. Также для БМ характерна кистозная дилатация желудочных ямок [5, 23]. Менее характерным признаком является отечная собственная пластинка слизистой оболочки с признаками интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации [29]. В нескольких случаях была отмечена эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки [41, 42]. Детальное морфологическое изучение биоптата позволяет также дифференцировать БМ и доброкачественные и злокачественные новообразования желудка [2, 5, 23].

При дифференциальной диагностике в первую очередь должны исключаться другие гиперпластические процессы СОЖ: синдром Золлингера—Эллисона и гиперпластическая гиперсекреторная гастропатия [1, 5, 43]. Оба состояния ассоциированы с выраженной гиперсекрецией соляной кислоты, ввиду чего исследования кислотообразующей функции желудка могут играть ключевую роль [29, 44].

Лечение. Оптимальный метод лечения БМ ввиду крайней редкости этого заболевания не определен [1]. У детей с БМ, как правило, характеризуется спонтанным разрешением и обычно не требует специфического лечения [2, 6, 29]. В этом случае терапия имеет поддерживающий характер с назначением высокобелковой диеты, ограничением потребления жидкости, а также

с применением диуретиков и инфузий альбумина по показаниям [45]. В случае ЦМВ-поражения на фоне отсутствия спонтанного саморазрешения на протяжении 4—6 нед после манифестации заболевания целесообразно применение ганцикловира [11]. В случае коинфекции ЦМВ и *Hp* эрадикация *Hp* может давать терапевтический эффект [17—19]. В целом эрадикация *Hp* может считаться основной рекомендацией по лечению БМ у взрослых пациентов [29]. Такая тактика позволяет добиться регресса заболевания в части документированных случаев, что значимо и требует дальнейшего исследования [10, 16, 29, 46].

В литературе также описаны случаи успешного применения антихолинергических препаратов, H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы в лечении пациентов с БМ, однако доказательная база таких рекомендаций очень ограничена [2, 35, 47]. К настоящему времени также накопился ряд наблюдений, демонстрирующих эффективность октреотида в терапии БМ [48—50].

С учетом значимой патогенетической роли гиперпродукции TGF α и повышенной активации EGFR для лечения при БМ был предложен препарат таргетного действия — цетуксимаб [51]. Этот препарат представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к EGFR, которые, связываясь с последним, блокируют его активацию [52]. В недавно завершеном неконтролируемом исследовании цетуксимаб показал эффективность при БМ [53]. В исследование было включено 7 пациентов с клинико-морфологически верифицированным диагнозом БМ и длительностью анамнеза от 6 мес, ассоциируемой с рефрактерностью к другим методам лечения (кандидаты на выполнение резекции желудка). По завершении месячного курса терапии цетуксимабом у всех пациентов отмечалась статистически значимая положительная динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей (масса париетальных клеток, желудочное кислотообразование). При этом в дальнейшем при пролонгации лечения у 4 больных удалось добиться частичной или полной гистологической ремиссии [53].

Частичная или полная резекция желудка рекомендуется пациентам с прогрессирующим и рефрактерным к консервативной терапии течением БМ. Как правило, показаниями к хирургическому вмешательству являются частые желудочно-кишечные кровотечения, а также тяжелая рефрактерная гипопропротеинемия [1, 29].

Таким образом, несмотря на то что БМ не относится к широко распространенным заболеваниям, сведения об этой нозологической единице актуальны для ее своевременного распознавания. Решающее значение в верификации диагноза имеет совокупность клинико-морфологических критериев, позволяющих своевременно поставить диагноз и провести адекватную состоянию терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee E.L., Feldman M. Gastritis and gastropathies. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastroin-*

testinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chap. 51.

2. Coffey R.J. Jr, Tanksley J. Pierre Ménétrier and his disease. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2012; 123: 126—33.

3. Ménétrier P. Des polyadenomes gastriques et leur rapport avec le cancer de l'estomac. *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* 1888; 1: 236—62.
4. Wolfsen H.C., Carpenter H.A., Talley N.J. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology.* 1993; 104: 1310—9.
5. Rich A., Toro T.Z., Tanksley J., Fiske W.H., Lind C.D., Ayers G.D. et al. Distinguishing Ménétrier's disease from its mimics. *Gut.* 2010; 59 (12): 1617—24.
6. Gandhi M., Nagashree S., Murthy V., Hegde R., Viswanath D. Menetrier's disease. *Indian J. Pediatr.* 2001; 68 (7): 685—6.
7. Scharschmidt B. The natural history of hypertrophic gastropathy (Ménétrier's disease). Report of a case with 16 year follow-up and review of 120 cases from the literature. *Am. J. Med.* 1977; 63: 644—62.
8. Ibarrola C., Rodriguez-Pinilla M., Valiño C., Gomez-Casado E., Garcia de la Torre J.P., Rodriguez-Cuellar E. et al. An unusual expression of hyperplastic gastropathy (Menetrier type) in twins. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15 (4): 441—5.
9. Cho J.R., Kang S.K., Kim Y.H., Choe Y.H. A case of Menetrier's disease associated with cytomegalovirus infection. *J. Korean Pediatr. Soc.* 2001; 44: 1197—200.
10. Kawasaki M., Hizawa K., Aoyagi K., Nakamura S., Fujishima M. Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori* infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 1909—12.
11. Hoffer V., Finkelstein Y., Balter J., Feinmesser M., Garty B.Z. Ganciclovir treatment in Menetrier's disease. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 983—5.
12. Occena R.O., Taylor S.F., Robinson C.C., Sokol R.J. Association of cytomegalovirus with Ménétrier's disease in childhood: report of two new cases with a review of literature. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; 17: 217—24.
13. Megged O., Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167: 1217—20.
14. Bayerdörffer E., Ritter M.M., Hatz R., Brooks W., Stolte M. Ménétrier's disease and *Helicobacter pylori*. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (1): 60.
15. Herz R., Lombardi E., Wipping F., Stolte M. *Helicobacter pylori*-associated hypertrophic gastritis. Imitation of Ménétrier's disease. *Fortschr. Med.* 1992; 110 (4): 37—40.
16. Bayerdörffer E., Ritter M.M., Hatz R., Brooks W., Ruckdeschel G., Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori* — is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Ménétrier's disease? *Gut.* 1994; 35: 701—4.
17. Tokuhara D., Okano Y., Asou K., Tamamori A., Yamano T. Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* co-infection in a child with Ménétrier disease. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 63—5.
18. Iwama I., Kagimoto S., Takano T., Sekijima T., Kishimoto H., Oba A. Case of pediatric Ménétrier disease with cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* co-infection. *Pediatr. Int.* 2010; 52: e200—3.
19. Yoo Y., Lee Y., Lee Y.M., Choe Y.H. Co-Infection with Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* in a Child with Ménétrier's Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2013; 16 (2): 123—6.
20. Barnard J.A., Beauchamp R.D., Russell W.E., Dubois R.N., Coffey R.J. Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology. *Gastroenterology.* 1995; 108: 564—80.
21. Dempsey P.J., Goldenring J.R., Soroka C.J., Modlin I.M., McClure R.W., Lind C.D., Ahlquist D.A., Pittelkow M.R., Lee D.C., Sandgren E.P. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Ménétrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice. *Gastroenterology.* 1992; 103: 1950—63.
22. Bluth R.F., Carpenter H.A., Pittelkow M.R., Page D.L., Coffey R.J. Immunolocalization of transforming growth factor-alpha in normal and diseased human gastric mucosa. *Hum. Pathol.* 1995; 26: 1333—40.
23. Coffey R.J., Washington M.K., Corless C.L., Heinrich M.C. Menetrier disease and gastrointestinal stromal tumors: hyperproliferative disorders of the stomach. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 70—80.
24. Guglietta A., Lesch C.A., Romano M., McClure R.W., Coffey R.J. Effect of transforming growth factor-alpha on gastric acid secretion in rats and monkeys. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 177—82.
25. Jorissen R.N., Walker F., Pouliot N., Garrett T.P., Ward C.W., Burgess A.W. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp. Cell Res.* 2003; 284 (1): 31—53.
26. Blume-Jensen P., Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 2001; 411: 355—65.
27. Kanwar J.R., Kamalapuram S.K., Kanwar R.K. Survivin signaling in clinical oncology: a multifaceted dragon. *Med. Res. Rev.* 2013; 33 (4): 765—89.
28. Linggi B., Carpenter G. ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology. *Trends Cell Biol.* 2006; 16: 649—56.
29. Toubia N., Schubert M.L. Menetrier's disease. *Curr. Treat. Opt. Gastroenterol.* 2008; 11: 103—8.
30. Keates S., Keates A.C., Katchar K., Peek R.M. Jr, Kelly C.P. *Helicobacter pylori* induces up-regulation of the epidermal growth factor receptor in AGS gastric epithelial cells. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (1): 95—103.
31. Kim J., Kim N., Park J.H., Chang H., Kim J.Y., Lee D.H. et al. The effect of *Helicobacter pylori* on epidermal growth factor receptor-induced signal transduction and the preventive effect of celecoxib in gastric cancer cells. *Gut Liver.* 2013; 7 (5): 552—9.
32. Chaturvedi R., Asim M., Piazuelo M.B., Yan F., Barry D.P., Sierra J.C. et al. Activation of EGFR and ERBB2 by *Helicobacter pylori* results in survival of gastric epithelial cells with DNA damage. *Gastroenterology.* 2014. pii: S0016-5085(14)00192-9.
33. Wang X., Huong S.M., Chiu M.L., Raab-Traub N., Huang E.S. Epidermal growth factor receptor is a cellular receptor for human cytomegalovirus. *Nature.* 2003; 424 (6947): 456—61.
34. Lim Y.J., Rhee P.L., Kim Y.H., Lee S.J., Lee M.S., Kang T.W. Clinical features of Menetrier's disease in Korea. *Korean J. Gastrointest. Endosc.* 2000; 21: 909—16.
35. Meuwissen S.G., Ridwan B.U., Hasper H.J., Innemee G. Hypertrophic protein-losing gastropathy. A retrospective analysis of 40 cases in The Netherlands. The Dutch Ménétrier Study Group. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992 (Suppl.): 194: 1—7.
36. Oderda G., Cinti S., Cangiotti A.M., Forni M., Ansaldi N. Increased tight junction width in two children with Ménétrier's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1990; 11 (1): 123—7.
37. Chusid E.L., Hirsch R.L., Colcher H. Spectrum of hypertrophic gastropathy; Giant rugal folds, polyposis and carcinoma of the stomach—case report and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1964; 114: 621.
38. Saadia B., Salna B.H., Mohamed J., Amina M., Aida A., Latifa O. et al. Menetrier's disease and gastric carcinoma. *Tunis. Méd.* 2005; 83 (8): 499—502.
39. Fieber S.S., Rickert R.R. Hypertrophic gastropathy. Analysis of 50 selected cases from 1955—1980. *Am. J. Gastroenterol.* 1981; 76: 321.
40. Komorowski R.A., Caya J.G. Hypertrophic gastropathy. Clinical correlations. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15 (6): 577—85.
41. Chouraqui J.P., Roy C.C., Brochu P., Gregoire H., Morin C.L., Weber A.M. Menetrier's disease in children: report of a patient and review of sixteen other cases. *Gastroenterology.* 1981; 80 (5, Pt. 1): 1042—7.
42. Schroder J.S. Protein-losing gastroenteropathy: case report of Menetrier's disease and suggested etiology. *South. Med. J.* 1961; 54: 249—52.
43. Baker A., Volberg F., Sumner T., Moran R. Childhood Menetrier's disease: four new cases and discussion of the literature. *Gastrointest. Radiol.* 1986; 11: 131—134.
44. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V. Evolution of clinical ideas about Zollinger—Ellison syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014; 2: 82—9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера—Эллисона. *Терапевтический архив.* 2014; 2: 82—9.
45. Son K.H., Kwak J.J., Park J.O. A case of cytomegalovirus-negative Ménétrier's disease with eosinophilia in a child. *Korean J. Pediatr.* 2012; 55 (8): 293—6.
46. Lee S.Y. Future candidates for indications of *Helicobacter pylori* eradication: do the indications need to be revised? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27 (2): 200—11.
47. Kelly D.G., Miller L.J., Malagelada J.R., Huizenga K.A., Markowitz H. Giant hypertrophic gastropathy (Ménétrier's disease): pharmacologic effects on protein leakage and mucosal ultrastructure. *Gastroenterology.* 1982; 83 (3): 581—9.
48. Yeaton P., Frierson H. Octreotide reduces enteral protein losses in Menetrier's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88 (1): 95—8.
49. Green B.T., Branch M.S. Menetrier's disease treated with octreotide long-acting release. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60 (6): 1028—9.
50. Rothenberg M., Pai R., Stuart K. Successful use of octreotide to treat Ménétrier's disease: a rare cause of abdominal pain, weight loss, edema, and hypoalbuminemia. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54 (7): 1403—7.
51. Burdick J.S., Chung E., Tanner G., Sun M., Paciga J.E., Cheng J.Q. et al. Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1697—701.
52. Bou-Assaly W., Mukherji S. Cetuximab (erbitux). *Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31 (4): 626—7.
53. Fiske W.H., Tanksley J., Nam K.T., Goldenring J.R., Slebos R.J., Liebler D.C. et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of Menetrier's disease. *Sci. Transl. Med.* 2009; 1: 8ra18.

Поступила (received) 19.05.14