

11 ноября. Обнаружен труп больной. Больная повесилась у себя дома – завершённый суицид через повешение.

Экспертное заключение: при анализе записей врача в амбулаторной карте обращает внимание отсутствие в большинстве дневников описания локализации и характера болей. Согласно записям интенсивность болевого синдрома была максимальной в июне-июле. В дальнейшем, несмотря на прогрессирование рака, без расширения объема противоболевой терапии интенсивность боли стала снижаться (?). Дозы анальгетиков, назначаемых врачом в последний месяц жизни больной, снижались.

При анализе фармакотерапии боли можно отметить, что: на первых этапах лечения анальгетики назначались не по часам, по требованию – «при болях»; в последующем введение препаратов осуществлялось без учета длительности их болеутоляющего эффекта – «1-2 раза в день»; опиоидные препараты назначались на фоне опитных анальгетиков (трамал + промедол); вообще не использовались адьювантные средства, с учетом локализации опухоли Н₂-блокаторы, спазмолитики, гемостатическая терапия и др.

Можно предположить, что проводимое лечение сыграло не последнюю роль в совершении самоубийства больной. Хотя для достоверных выводов необходим весь комплекс психосоциальных и медицинских данных.

Тем не менее, при определенных условиях, приведенный клинический случай может подпадать под действие статей 110 и 124 Уголовного Кодекса РФ: статья 124 «Неоказание помощи больному» и статьи 110 «Доведение до самоубийства».

Таким образом, приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют о важности правовых аспектов при оказании помощи онкологическим больным с хронической болью. Работа врача должна учитывать не только права пациента, но возможность уголовной ответственности за причиненный вред здоровью.

Литература:

- Исакова М.Е. и соавт. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. – М.: М., 1994. – 192 с.
- Брюзгин В.В. Современные аспекты лечения хронической боли у онкологических больных // Тюменский медицинский журнал. – 2009. - № 3-4. – С. 90-93.
- Зотов П.Б. Суицидальное поведение больных распространенными формами злокачественных новообразований // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1998. – 20 с.
- Новиков Г.А., Осипова Н.А., Прохоров Б.М. Современное состояние и перспективы развития паллиативной помощи онкологическим больным // Рос. онкол. журнал. – 2001. – № 2. – С. 49-52.

- О мерах по улучшению организации онкологической помощи населению российской Федерации. Приказ МЗ РФ № 270 от 12.09.97 г. – 32 с.
- Обезболивание при раке // ВОЗ. – Женева, 1994. – 56 с.
- Осипова Н.А. Порядок и сроки назначения наркотических анальгетиков / методические указания. - Москва, 1999. – 20 с.
- Bonica J.J. The management of Pain. 2nd edit. Vol. 1. Philadelphia. London, 1990. – 958 p.

ГАСТРАЛГИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ. ОБЗОР

П.Б. Зотов, А.В. Прохорченко, С.А. Ральченко

Тюменский ООД

Представлен обзор литературы по гастралгии при раке желудка. Показано, что в патогенезе боли имеют значение локализация первичной опухоли, состояние слизистой, уровень секреторной активности, рН-среды, сопутствующая патология и др. Фармакотерапия гастралгии при распространенном раке желудка должна проводиться с учетом патогенетических факторов.

Ключевые слова: рак желудка, гастралгия, боль, патогенез.

Болевой синдром является наиболее частым клиническим признаком при опухолевых заболеваниях желудочно-кишечного тракта. При распространенном опухолевом процессе желудка этот симптом обычно приобретает ведущее значение, во многом определяя состояние больного, уровень показателей качества его жизни [41, 94].

В 1986 году экспертами ВОЗ опубликована и рекомендована для оказания помощи онкологическим больным с хронической болью трехступенчатая схема системной фармакотерапии, подразумевающая применение различных классов анальгетиков и адьювантных средств, в соответствии с выраженностью боли [36, 37]. Внедрение той схемы во многих странах мира, в том числе и России, позволило значительно повысить эффективность болеутоляющей терапии [2]. Так, если в 80-е годы неадекватное обезболивание получали 67% пациентов, то к середине 90-х годов этот показатель уменьшился до 37-38% [72, 120].

Установлено, что полное контролирование болей при использовании комплекса современных лекарственных средств и нефармакологических методов на основе трехступенчатой схемы ВОЗ, можно достичь у 90-93,5% больных распространенным раком желудка. Однако эти показатели относятся лишь к специализированным противораковым центрам. Большинство пациентов получают лечение амбулаторно, что приводит к недостаточной эффективности терапии [120, 126].

Несмотря на широкое внедрение в практику программ по борьбе с болью, по данным некоторых авторов [98], в настоящее время, до 26% онкологических пациентов вообще не получают никакого болеутоляющего лечения. Это может быть связано с недостатками диагностических и лечебных мероприятий, проводимых врачом и средним медицинским персоналом [19], а так же с нежеланием больных сообщить о боли или применять анальгетики. Последний момент часто не учитывается, тем не менее, часть пациентов, даже при наличии умеренных и сильных болей, мотивируют отказ от приема болеутоляющих средств опасением привыкания к лекарственным препаратам [91].

Как показывают данные исследований [20, 81, 109] при лечении боли при распространенном раке используемые подходы нередко ограничиваются лишь назначением болеутоляющих средств, основанных на общих рекомендациях ВОЗ [37]. И при этом практически не учитываются патогенетические аспекты формирования боли и особенности ее клинических проявлений при различных локализациях опухолевого процесса [43]. Между тем, рекомендованный ВОЗ системный характер фармакотерапии болевых синдромов, кроме анальгетиков, подразумевает обязательное применение адъювантных средств, оказывающих опосредованное влияние на алгические проявления. Этот аспект имеет наиболее важное значение у больных распространенным раком желудка, так как в патогенезе суммарной боли могут среди источников алгий при данной нозологии могут выступать непосредственно пораженный желудок, психалгии, сопутствующая патология и другие факторы [12, 20]. Ведущим болевым проявлением при данной локализации рака являются гастралгии, абдоминальные боли [30], в формировании которых наиболее важное значение имеют патологические процессы, локализованные непосредственно в желудке. При этом локализация опухоли может определять характер болевых проявлений. Как показывают исследования [49] среди лиц, с установленным диагнозом распространенного рака в 31,0% случаев имеется поражение тела желудка, в 29,2% - тотальное поражение желудка. Реже опухоль локализуется в антральном (18,6%) и кардиальном отделах (13,3%). Преимущественное поражение кардиального отдела сопровождается болью и дисфагией, пилоро-антрального отдела – болями и нарушениями эвакуаторной функции и др. Между тем, несмотря на широкое распространение гастралгии при раке желудка, патогенетические аспекты формирования данного болевого синдрома изучены недостаточно.

Вместе с тем, исключая случаи опухолевой инвазии в соседние органы, с большой степенью достоверности можно говорить о единых патогенетических основах развития гастралгии при раке и другой гастродуоденальной патологии. Более того, фоновые заболевания при раке желудка, могут вносить свой «болевого компонент» в состав «суммарной боли» [37]. У части пациентов выделить неонкологические компоненты боли, обусловленные сопутствующими заболеваниями нередко достаточно трудно. Данные, приводимые в литературе, указывают на достоверную связь рака желудка и хронического атрофического гастрита, регистрируемого у 61,2-78,9-98,0% этих больных [39, 105, 112]. Значительный вклад так же вносят острые и хронические неопухолевые язвы, полипы желудка и ДПК [12, 61].

Формирование болевого синдрома при гастродуоденальной локализации патологического процесса можно объяснить с позиций нарушения равновесия между факторами защиты слизистой оболочки и факторами агрессии при язвенной болезни [57]. К последним относят ацидопептический фактор, включающий повышенный уровень кислотопродукции и внутрижелудочного протеолиза, избыточную стимуляцию обкладочных клеток блуждающим нервом и гастрином. К факторам агрессии так же относят желудочно-кишечную дискинезию, приводящую к ускоренной или нерегулярной эвакуации из желудка кислого содержимого с длительной ацидификацией дуоденальной среды, а так же *Helicobacter pylori* [51, 78]. К факторам защиты относят слизистобикарбонатный барьер желудка, высокую регенеративную активность эпителия, состояние регионарного кровообращения и микроциркуляции, а так же дуоденальный тормозной механизм, обеспечивающий смену желудочной фазы пищеварения кишечной [34, 87].

Постоянная и быстрая регенерация эпителиальных клеток, является одним из важнейших механизмов, который обеспечивает функциональную целостность слизистой оболочки желудка. Пролиферация эпителия – один из основных компонентов обновления слизистой оболочки. В нормальных условиях слизистая оболочка желудка и ДПК способна после повреждения очень быстро (в течение 15-30 минут) восстанавливаться. Однако этот процесс обычно происходит не за счет деления клеток, а в результате движения их из крипт желез вдоль базальной мембраны и закрытия, таким образом, дефекта в участке повреждения эпителия [87]. Нарушение процессов регенерации приводит к развитию метапластических и атрофических изменений в слизистой с утратой элементов функционально активной железистой ткани [29].

Важнейшее цитопротективное значение имеет слизь, выделяемая железами и покровным эпителием слизистой оболочки. В нормально функционирующем желудке слизь, состоит из двух компонентов: прикрепленного слоя, представляющего собой гель толщиной около 0,2 мм и растворимой части, входящей в состав желудочного сока [87]. Основными компонентами слизистого геля являются муцины, пептиды и фосфолипиды. Они обеспечивают основную цитопroteкцию слизистой оболочки, определяя ее неизменное клеточное обновление [25]. Поврежденный слой геля замедляет диффузию ионов; он непроницаем для крупных молекул. Клетки покровного эпителия секретируют в слизистый гель ионы бикарбоната, которые создают среду со значительным градиентом ионов водорода (рН на поверхности геля, обращенной в просвет желудка, составляет 1-2, а на поверхности, обращенной к эпителию – 6-7). Гель замедляет продвижение ионов водорода к слизистой желудка, а ионы бикарбоната осуществляют буферную функцию. Усиление выработки бикарбоната наблюдается под действием эндогенных простагландинов, М-холиномиметиков; уменьшается при применении НПВС, аспирина, алкоголя. Действие факторов альтерации позволяет ионам H^+ проникать в ткани желудка и повреждать их, способствуют высвобождению гистамина из тучных клеток, увеличению секреции соляной кислоты, повреждению мелких сосудов, кровоизлиянию и нарушению целостности слизистой оболочки [87].

Нарушение целостности слизисто - бикарбонатного слоя является одним из важнейших патогенетических механизмов, определяющих снижение устойчивости слизистой оболочки желудка к повреждающим агентам. Оно делает слизистую уязвимой для обычного уровня секреции соляной кислоты [21, 25]. Последний аспект достаточно важен для определения лечебной тактики, так как при многих патологических состояниях, даже на фоне снижения секреторной активности желудка формирование и поддержание болевого синдрома происходит под действием ацидопептического фактора. Базальная секреция соляной кислоты – циркадный ритм с наименьшим уровнем секреции утром и максимальным ночью, что определяет преимущественно ночной характер болей [87]. Так же указывается, что болевая чувствительность, обусловленная воздействием соляной кислоты, имеет половые различия: при одних и тех же уровнях HCl мужчины оказываются более чувствительными, чем женщины [113]. Большое значение имеет и психологический фактор: стресс снижает скорость опорожнения желудка, удлиняя действие факторов

агрессии на слизистую оболочку, что способствует потенцированию эндогастральных механизмов болевых проявлений [84].

Данные, проводимые в литературе, традиционно указывают, что у многих больных раком желудка наблюдаются нарушения секреторной функции вплоть до ахилии [8, 31, 63]. Это объясняют высокой частотой атрофического гастрита, наблюдаемого у больных до развития рака, а так же дополнительной опухолевой составляющей поражения слизистой оболочки [16, 96 и др.]. Между тем в отдельных работах [64] приводятся результаты исследований, свидетельствующих о том, что даже распространенный рак, нередко, характеризуется нормальными и/или повышенными показателями кислотности. Это подтверждает важность контроля ацидопептического фактора при болевых проявлениях у этих пациентов.

Помимо изменения секреторной активности у больных раком желудка так же регистрируются качественные изменения полимеризованных гликопротеидов пристеночного слизистого геля. Увеличивается доля гексозаминов и фукозы, при одновременном снижении галактозы и сиаловой кислоты. Снижение содержания сиаловой кислоты считается неблагоприятным процессом для выполнения защитной функции пристеночного слизистого слоя, поскольку снижается уровень межмолекулярных взаимодействий и гель слизи становится более жидким. Увеличение парциального состава корпусных моносахаридов и уменьшение терминальных моносахаридов указывает, что процессы гликозилирования идут с большей скоростью и не до конца. Мукоциты секретируют не полностью сформированные гликопротеиды, что ведет в конечном итоге к снижению вязкости и защитных свойств надэпителиального слизистого слоя желудка [14]. Эти нарушения могут ассоциироваться с отдельными гистологическими формами рака. Так, при сравнении перстневидно-клеточного рака желудка и аденокарциномы, для первого характерно достоверное снижение концентрации гексозаминов и N - ацетилнейраминной кислоты, при одновременном повышении концентрации фукозы в составе гликопротеидов, а так же белков и нуклеиновых кислот [22].

При исследовании микроэлементов желудочного сока у многих больных раком желудка так же обнаруживается достоверное повышение концентрации цинка, меди, марганца. При этом концентрация микроэлементов коррелирует с увеличением глубины инвазии опухоли, ее распространенностью, уменьшением степени дифференцировки. Подобных соотношений не выявляется при анализе уровня кальция, железа и магния [106].

Таким образом, приводимые данные свидетельствуют о снижении цитопротективных механизмов слизистой оболочки желудка при злокачественных новообразованиях этой локализации, что способствует повышению повреждающего влияния факторов агрессии.

Ацидопептический элемент не является единственным среди факторов, влияющим на механизмы болевой перцепции. В последние годы все большее внимание исследователей обращается на такой патогенный фактор как *Helicobacter pylori* [15, 46, 69 и др.].

Выделенный из биоптатов слизистой оболочки желудка больных пептической язвой микроорганизм В. J. Marshall и R. Warren [101] в начале 80-х годов прошлого века привлек большой интерес исследователей. В последующие годы было показано, что *H. Pylori* – короткая S-образная грамотрицательная бактерия, содержащая большое количество уреазы. Бактерию покрывает гладкая оболочка, на одном из полюсов имеется 5-6 жгутиков, с помощью которых *H. Pylori* активно передвигается в желудочной слизи. Благодаря способности продуцировать уреазу *H. Pylori* может превращать мочевины, которая пропотевает в просвет желудка через стенки капилляров, в аммиак и углекислый газ. Аммиак и углекислый газ нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока, что создает локальное защелачивание вокруг каждой клетки *H. Pylori*. В окружении «облачка» аммиака *H. Pylori* активно передвигается при помощи жгутиков. Пройдя через слой защитной слизи, *H. Pylori* прикрепляется к эпителиальным клеткам (чаще в области межклеточных контактов), проникают в складки и железы слизистой оболочки. Активность бактерий приводит к разрушению слизистого слоя и обуславливает контакт желудочного сока со стенкой органа. Антигены микроорганизмов стимулируют миграцию нейтрофилов и способствуют развитию острого воспаления. Локализация *H. Pylori* в области межклеточных контактов обусловлена хемотаксисом к местам выхода мочевины и гемина, образующихся из разрушающегося гемоглобина эритроцитов в микроциркулярном русле. Под воздействием бактериальной уреазы мочевины превращаются в аммиак, повреждающий слизистую оболочку [67, 77, 100].

Helicobacter pylori подавляет экспрессию гена соматостатина и стимулирует ген гастрин и таким образом может влиять на функцию антральных G- и D-клеток. При этом инфекция *Helicobacter pylori* не влияет на число G-клеток, вырабатывающих гастрин, и снижает количество D-клеток, определяющих уровень соматостатина [124]. В зонах слизистой желудка и ДПК инфицированной *H. Pylori* отмечается снижение кати-

онных белков в эпителии, определяющих неспецифическую резистентность слизистой [45].

В настоящее время установлена этиологическая роль *H. Pylori* в развитии язвенной болезни, воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, предраковых изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (атрофия, кишечная метаплазия), при которых инфицирование *Helicobacter pylori* достигает 92,0% и более [4, 32, 45].

Исследования, проводимые в онкологических клиниках, противоречивы - указывают на различную частоту инфицированности *H. Pylori* при раке желудка. Так, О.Г. Григорук и соавт. [9] при цитологическом методе диагностики выявили *H. Pylori* лишь у 10,5% больных. Присутствие *H. Pylori* в язвенном дефекте по данным этого исследования было более характерным для язвенной болезни желудка, чем при язвенном дефекте, обусловленном опухолью. В цитологических препаратах чаще находили обильную смешанную микрофлору, в числе которых обнаруживались длинные нитевидные бактерии. В других отечественных исследованиях [56] частота выявляемости *H. Pylori* достигала 40,6%. Но присутствие *H. Pylori* непосредственно в зоне опухоли было, напротив, более частое - в 44,6% случаев. В работах некоторых зарубежных авторов частота выявляемости *H. Pylori* при раке желудка указывается более значительной - 78,9% [99]. Так же отмечается, что *H. Pylori* чаще ассоциируется с диффузным опухолевым поражением желудка [95].

Подобные данные, приводимые многими исследователями, позволили высказать предположение о возможном участии этого инфекционного агента в процессе канцерогенеза [42, 83, 111]. Так, А.М. Осадчук и соавт. [38] при исследовании различных заболеваний желудка, ассоциированных с *H. Pylori* показали, что язвенная болезнь желудка, хронический атрофический гастрит, аденоматозные полипы и рак желудка являются последовательными стадиями нарушения клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, проявляющегося прогрессирующим отставанием их апоптозной активности от процесса пролиферации. Подтверждением этого, по мнению авторов, является возрастание экспрессии Ki-67 и Bcl-2.

В 1994 году эксперты ВОЗ классифицировали *H. Pylori* как облигатный канцероген [71, 82]. Хотя, высокая распространенность данного инфекционного агента в некоторых развивающихся странах (до 47% населения), не коррелирует с заболеваемостью раком желудка, что до сих пор вызывает споры относительно ведущего канцерогенного влияния *H. Pylori* [116]. Тем не менее,

дальнейшие исследования подтвердили роль *H. Pylori* в возникновении ксантом желудка [89], MALT-лимфом [6] и других патологических состояний [79].

В отдельных эпидемиологических исследованиях было показано, что опасность развития рака желудка у лиц, инфицированных *H. Pylori* в 3,8-8 раз выше, чем у *H. Pylori*-негативных больных [96]. При этом антральный рак чаще ассоциируется с *H. Pylori*, чем проксимальный [50]. Это объясняют более выраженными пролиферативными и апоптотическими изменениями антрального отдела слизистой желудка, ассоциированными с *H. Pylori* [66, 103].

Участью *H. Pylori* в канцерогенезе посвящено много исследований [65, 75, 104 и др.]. Было установлено, что различные штаммы *H. Pylori* обладают разной степенью патогенности. При этом наибольший негативный эффект оказывают бактерии с геном *CagA*, активация которого коррелирует с развитием атрофических изменений в слизистой желудка, язвообразованием, процессами дегенерации и разрушения межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазией и метастазированием [6, 102]. Исследования Sh. Naim и соавт. [83] показали, что *H. Pylori* (дикого типа, *cagA*-позитивный) в линии раковых клеток ингибирует прогрессию клеточного цикла G₁-S и индуцирует апоптоз. В противоположность изменениям, индуцированным фторурацилом, ингибирование прогрессии G₁-S клеточного цикла, вызванное *H. Pylori* не сопровождается длительными изменениями p53 или p21, не связывалось с уменьшением экспрессии p27. У многих больных инфицированных *Helicobacter pylori* при биопсии ткани желудка так же выявляется изменение числа хромосом, что свидетельствует об их нестабильности на ранних этапах канцерогенеза [80].

Среди других негативных клинико-лабораторных проявлений, ассоциированных с *H. Pylori*, указывается на значительное повышение уровня гастрина в крови [86], снижение сывороточного пепсиногена [118], повышение кислотности [67, 114 и др.].

Большое значение *Helicobacter pylori* в патогенезе рака желудка ставит вопрос о своевременной и качественной диагностике. Хотя так, называемого «золотого стандарта» для диагностики *H. Pylori* в настоящее время не существует. Все многообразие методов диагностики данного микроорганизма подразделяют на инвазивные (требуют проведения ФГДС – бактериологический метод, гистологический метод, уреазный тест, молекулярно-генетический метод – полимеразно-цепная реакция при исследовании биоптатов) и косвенные (определение продуктов

жизнедеятельности *H. Pylori* – серологический метод, ПЦР-диагностика при исследовании кала, уреазный дыхательный тест) [95]. Инвазивные, как правило, используются при прохождении пациентом комплекса первичных диагностических мероприятий. Потенциальные показания для использования неинвазивных методов несколько шире [6]. Согласно многочисленным источникам, оценку эффективности эрадикации следует проводить не ранее чем через 1,5-2 месяца после окончания терапии и отдавать предпочтение неинвазивным методам исследования, если нет необходимости в проведении контрольной ФГДС [3, 88 и др.].

Большое значение в скрининговой диагностике имеет серологический метод, который основан на определении антител IgG к *H. Pylori* и IgG к цитотоксину *CagA* *H. Pylori* в крови. Данный метод рекомендован для скрининга, для первичной диагностики инфекции *H. Pylori* [6]. Особенно важное значение он имеет для ранней диагностики рака желудка, так как выявление *H. Pylori* с положительной реакцией на цитотоксин *CagA* при атрофическом гастрите может свидетельствовать о наличии опухолевого процесса. Исследования последних лет не позволяют считать ни один из указанных методов универсальным [6]. Одним из наиболее перспективных считается метод ПЦР-диагностики *Helicobacter pylori*, чувствительность и специфичность которого составляет более 90% [1].

Бактериологическое исследование позволяет выявить инфекционный агент непосредственно в биологическом материале. Однако данные, приводимые некоторыми авторами, указывают на низкий процент выявляемости *Helicobacter pylori* при данном методе у больных раком желудка. Среди причин указывается на замещение нормальной слизистой опухолевой тканью, нарушение местного метаболизма слизистой оболочки и иммуноструктурного гомеостаза [9].

Вместе с тем, некоторые авторы считают, что не стоит слишком переоценивать роль *H. Pylori*, так как важное значение имеет состояние макроорганизма, его способность сопротивляться инфекции [6]. У большинства больных раком желудка имеются нарушения системного и местного иммунитета: снижение цитотоксической активности натуральных киллеров и количества зрелых Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов, дисиммуноглобулинемия. Регистрируется снижение способности нейтрофилов крови отвечать *in vitro* на стимуляцию, что проявляется недостаточной генерацией активных форм кислорода и отражает пониженные компенсаторные метаболические возможности данных клеточных популяций [27, 33 и др.].

Нарушения системного и местного иммунитета наряду, изменения метаболизма и секреторной активности определяют присутствие нехеликобактерной флоры в пробах желудочного сока и обсемененности слизистой оболочки желудка [10]. По данным различных авторов у 61,5% больных раком желудка высеваются кокки с примесью палочек [92]. Среди других инфекционных агентов выявляются клетки *Enterobacteriaceae*, дрожжеподобных клеток, а так же населяющую ротовую полость микрофлора [122], длинные нитевидные бактерии [9] и др. Эти факты могут указывать на возможность включения антибиотиков в схемы поддерживающего лечения больных раком желудка.

Признание большой роли *H. Pylori* в процессе канцерогенеза явилось основой для разработки новых подходов к профилактике и лечению рака желудка на основе эрадикационной терапии [115 и др.]. Хотя, по мнению В. Walt [123] до настоящего времени остается не ясной эффективность избавления от *H. Pylori* в профилактике рака у больных с предраковыми состояниями желудка. Это подтверждают некоторые данные, приводимые в отдельных публикациях [54, 117 и др.]. Так, было показано, что успешно проведенная эрадикационная терапия улучшает показатели клеточного обновления. При этом отношение апоптоза к пролиферации эпителиоцитов имеет тенденцию к нормализации, что, по мнению авторов, предполагает возможность обратного развития атрофических, метапластических и диспластических изменений слизистой желудка [38]. Исследования, проведенные в Японии с применением эндоскопического контроля, подтвердили факт улучшения гистологической картины желудочной атрофии после искоренения *H. Pylori* при хроническом атрофическом гастрите [121]. По наблюдениям Р.Г. Сайфутдинова [46], успешная эрадикация снижает пролиферативную активность клеток слизистой оболочки желудка, но это наблюдается только у пациентов с поверхностным хроническим гастритом. У пациентов с хроническими язвами и атрофическими изменениями в слизистой оболочке желудка после эрадикации достоверного снижения пролиферативной активности не наблюдалось. Это согласуется с данными других авторов [40].

При работе с онкологическим контингентом было установлено, что комплексная эрадикационная терапия способствует снижению частоты рецидивов случаев эндоскопически прооперированного раннего рака желудка [59]. По мнению авторов, данный метод может рассматриваться как метод профилактики рака дистального отдела желудка. Это согласуется с данными зарубежных исследователей [100].

В исследованиях М. Ito [90] было показано, что эрадикационная терапия позволила достичь искоренения *H. pylori* у 78,4% больных раком желудка, что сопровождалось улучшением их самочувствия. Эндоскопический контроль спустя 1 месяц после лечения выявил появление нормального колончатого эпителия по поверхности злокачественных опухолей у 21,6% больных под влиянием консервативного лечения. Положительная клиническая динамика под влиянием эрадикационной терапии у больных раком желудка отмечена и в некоторых других работах [107 и др.].

Исследования, посвященные повышению эффективности лечения болевого синдрома у больных распространенным раком желудка методами, направленными на эндогастральные механизмы, в доступной литературе единичны. Сообщения, как правило, носят несистемный характер, что определяет необходимость и важность исследований [18, 60].

В целом, приведенные выше данные литературы, указывают на важность проблемы разработки новых подходов к лечению болевого синдрома у больных раком желудка, так как применение традиционных схем назначения болеутоляющих средств рекомендованных ВОЗ не позволяет достичь высокой эффективности контроля болевых проявлений локализованных в желудке.

Среди основных классов болеутоляющих средств, рекомендуемое ВОЗ назначение периферических анальгетиков в качестве базовых препаратов, при раке желудка ограничено из-за высокой степени развития осложнений, таких как кровотечение из опухоли или ятрогенно обусловленных эрозивно-язвенных поражений слизистой [20, 26, 28 и др.]. Некоторыми авторами [13] предлагаются алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Тем не менее, при лечении боли, обусловленной раковой опухолью желудка рекомендуемый выбор болеутоляющих средств, как правило, определяется центральными анальгетиками [2, 70 и др.] и / или методами немедикаментозной коррекции [30, 62 и др.].

С учетом патофизиологических механизмов формирования гастралгии обоснованным будет применение препаратов, эффект которых обусловлена воздействием непосредственно на слизистую оболочку желудка, а так же отдельные патогенные агенты и физиологические механизмы регуляции функционирования гастродуоденальной зоны ЖКТ в условиях опухолевого заболевания [18, 47 и др.].

Данные литературы позволяют определить приоритетные направления лекарственной терапии, способной контролировать эндогастральные механизмы болевой перцепции: средства направ-

ленные на усиление цитопротекции слизистой желудка, контролирование уровня желудочной секреции и антибактериальные препараты.

Среди отдельных групп препаратов, обладающих цитопротективными эффектами в отношении слизистой, наибольшее распространение получили обволакивающие средства – препараты висмута, сукральфат и др. Препараты висмута образуют в кислой среде желудка комплексные соединения с белковым экссудатом. Это защищает поврежденную слизистую, в том числе язвенный и опухолевый дефект, от действия соляной кислоты и пепсина, стимулирует процесс заживления [48, 78]. Наблюдаемый антибактериальный эффект этих препаратов в отношении *H. Pylori* способствует повышению эффективности комплексной терапии [87 и др.]. Данных о применении препаратов висмута в лечении болевого синдрома у больных распространенным раком желудка не отмечено.

Большее внимание авторов уделяется препаратам группы антацидов. Показано, что фосфалюгель положительно влияет на устранение повреждений поверхностного эпителия, обеспечивает нормализацию клеточных размеров, уменьшает степень инфильтрации слизистой оболочки воспалительными элементами и стабилизирует показатели клеточной регенерации при хронической патологии желудка [53]. Однако, как отмечается в отдельных исследованиях, при лечении препаратами алюминия возможны запоры и нарушение всасывания фосфора, которое может привести к гипофосфатемии у больных с недостаточным потреблением фосфатов, например при нарушении питания, что особенно значимо при раке желудка. Такие больные жалуются на слабость, недомогание, потерю аппетита. Магния гидроксид может вызвать жидкий стул [78]. Появление подобных побочных эффектов может значительно ограничить применение антацидных средств при раке.

Традиционно большое внимание в литературе уделяется применению, средств, направленных на снижение секреторной активности желудка, которые представлены 2 группами препаратов: блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов [40, 52, 73] и ингибиторы протонной помпы [23, 58, 85]. Отмечается, что блокаторы протонной помпы обладают более высокой антисекреторной активностью [55, 76, 93]. Они способны подавлять желудочную секрецию на 90-100%, в отличие от фамотидина (на 70%) [35]. Однако применение омепразола и его аналогов даже в адекватной дозе, нередко, сопровождается проявлениями «ночного кислотного прорыва» [40], что связывают с неспособностью этих препаратов поддерживать необходимый уровень рН в желудке у

ночное время независимо от того, назначают их утром или перед сном, в однократной или многократной дозе [110]. Yu X.F. и соавт. [125] отмечают, что действие наступает быстрее при применении 40 мг в/в 2 раза в день. Отдельные публикации [97] так же указывают на индуцирование атрофических явлений в слизистой желудка при длительном применении этих препаратов, что на фоне снижения протективных эндогастральных механизмов при раке желудка крайне нежелательно.

Современные H_2 -блокаторы обладают высокой специфичностью действия в отношении гистаминовых рецепторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка; не ингибируют микросомальное окисление изоферментами системы цитохром Р-450, поэтому практически не вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия, а так же безопасны у больных с сопутствующей соматической патологией [15, 68]. Некоторыми авторами [5] указывается возможность влияния блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов на репаративные процессы в слизистой оболочки желудка. Положительными свойствами так же являются их длительный эффект, широкая доступность в аптечной сети и ценовая категория [44]. В отдельных публикациях [29] было показано, что сочетанное применение диклофенака и фамотидина в 2,6 раза уменьшает частоту и достоверно снижает выраженность болевых симптомов диспепсии, так и неболевых ее проявлений. Применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов так же позволяет получить положительный эффект при коррекции гастралгии у больных распространенным раком желудка [18 и др.]

Учитывая высокую частоту инфицирования *Helicobacter pylori* при раке желудка, вполне обоснованным компонентом комплексной терапии будет являться антибактериальный препарат, назначаемый для достижения эрадикационного эффекта. Сегодня предложено достаточное количество классов антибиотиков и схем их применения, большинство из которых рассматривают трехкомпонентный [17, 108] или четырехкомпонентный [7] уровень воздействия.

Большинство схем включают комбинации клоритрамицина, омепразола, амоксициллина и препаратов висмута [24, 74, 108 и др.]. Несмотря на имеющиеся публикации, возможность применения этих схем у больных распространенным раком желудка не оценивалась.

В целом, подводя итог обзору литературы, можно сделать вывод о важности новых исследований в этой области паллиативной онкологии. Актуальным является возможное выделение отдельных категорий боли на основе единых кли-

нических и патогенетических элементов при данной локализации рака. Интересна оценка влияния *Helicobacter pylori* на клинику и течение болевого синдрома при распространенном раке желудка. Комплексный анализ может так же определить приоритетные направления поиска новых подходов, способных улучшить результаты лечения болевого синдрома у этой тяжелой категории онкологических больных.

Литература:

- Абдулхаков, Р.А. Оптимизация методов диагностики и лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (региональные особенности) / Р.А. Абдулхаков // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Казань, 2006. – 40 с.
- Абузарова, Г.Р. Новые возможности таргетной терапии нейропатической боли в онкологии / Г.Р. Абузарова, Б.М. Прохоров, А.С. Соколенов, Е.Б. Шахнович // Клиническая онкология. – 2008. – Том 10, № 1. – С. 42-46.
- Акопян, И.Г. Методы диагностики хеликобактериоза: учебное пособие / И.Г. Акопян, Н.В. Барышникова и др. – СПб.: Диалект, 2008. – 88 с.
- Алекберзаде, А.В. Роль *Helicobacter pylori* в кровотечении из пептических язв / А.В. Алекберзаде, Е.М. Липницкий, Е.А. Мизгина // Анналы хирургии. – 2004. – № 1. – С. 19-22.
- Алексеев, С.А. Влияние блокаторов гистаминовых H₂ рецепторов на репаративные процессы в слизистой оболочке желудка / С.А. Алексеев, С.С. Тимошин // Тер. архив. – 1999. – № 2. – С. 23.
- Барышникова, Н.В. Роль генетических особенностей *Helicobacter Pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике / Н.В. Барышникова, А.Н. Суворов, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 12-19.
- Буторов, И.В. Сравнительная эффективность трех- и четырехкомпонентной эрадикационной терапии при язвенной болезни / И.В. Буторов, Ю.П. Осояну, С.И. Буторов и др. // Клин. мед. – 2005. – Том 83, № 12. – С. 50-53.
- Василенко, В.Х. Рак желудка и его ранняя диагностика / В.Х. Василенко. – М.: Медицина, 1977. – 312 с.
- Григорук, О.Г. Возможности цитологического метода в диагностике хеликобактерной инфекции в желудочной патологии / О.Г. Григорук, В.Н. Семина, В.А. Лубенников и др. // Акт. вопр. онкогастроэнтерологии. – Барнаул, 2003. – АГМУ РИО. – Т. 1. – С. 76-78.
- Грушка, В.А. Микрофлора желудка при язвенной болезни и хроническом гастрите / В.А. Грушка, С.Н. Гулевский, С.С. Лазны, М.В. Васильева // Лікар. Справа. – 1998. – № 1. – С. 52-58.
- Дильдин, А.С. Чрескожная электростимуляция при онкогенных болях / А.С. Дильдин // Академ. журнал Западной Сибири. – 2006. – № 5. – С. 121-123.
- Дмитриева, С.Д. Эндоскопическая диагностика рецидивов рака желудка / С.Д. Дмитриева, В.М. Легостаева, Г.П. Попова, О.В. Шляхова // Мат. VI Всерос. съезда онкологов. Ростов-на-Дону, 2005. – Том. 2. – С. 308-309.
- Евсеев, М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / М.А. Евсеев // Consilium-medicum. – 2008. – Т. 10, № 7. – С. 3-7.
- Евтушенко, В.А. Изменение защитного слизевого барьера слизистой оболочки желудка после дистальной субтотальной резекции и его коррекция / В.А. Евтушенко, М.В. Вусик, Н.А. Кривова, М.Б. Каракешнишова // Современные технологии в онкологии. – Ростов-на-Дону: Книга, 2005. – Том 2. – С. 262-263.
- Журавлева, М.В. Влияние фамотицина (Кваматела) на функциональное состояние системы биотрансформации ксенобиотиков / М.В. Журавлева // Клин. Фарм. Тер. – 2000. – Том 9, № 2. – С. 43-46.
- Заводиленко, К.В. Параметры клинического обновления в очагах кишечной метаплазии эпителия желудка при атрофии и эрозивно-язвенных дефектах / К.В. Заводиленко, С.И. Мозговой, А.В. Кононов // Омский научный вестник. – 2006. – № 3. – С. 42-47.
- Захарова, Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* / Н.В. Захарова // Росс. Ж. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 3. – С. 45-51.
- Зотов, П.Б. Антисекреторная терапия при распространенном раке желудка / П.Б. Зотов, В.В. Вшивков, И.П. Ковалева // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. – №2-3. – С.61.
- Зотов, П.Б. Лечение хронических болей у онкологических больных: медико-правовые аспекты / П.Б. Зотов // Тюменский мед. журнал. – 2003. – № 1. – С. 22-24.
- Зотов, П.Б. Хроническая боль среди факторов суицидальной активности онкологических больных / П.Б. Зотов // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – 2004. – № 3. – С. 77-79.
- Камакин, Н.Ф. Особенности свободного и инициированного кристаллогенеза желудочной слизи пациентов с патологией гастроэнтерологического профиля / Н.Ф. Камакин, А.К. Мартусевич, Е.П. Колеватых // Изв. ВУЗов Поволж. Регион. – 2006. – № 1. – С. 46-51.
- Каракешнишева, М.Б. Функциональное состояние неэпителиального слизистого слоя у больных раком желудка / М.Б. Каракешнишева, Н.А. Кривова, А.Ю. Громова // Акт. вопр. онкогастроэнтерологии. – Барнаул, 2003. – АГМУ РИО. – Т. 1. – С. 152-154.
- Каратеев, А.Е. Факторы, влияющие на эффективность ингибиторов протонного насоса при НПВП-индуцированных язвах желудка / А.Е. Каратеев, И.В. Дюков // Теарпевтический архив. – 2007. – Том 79, № 5. – С. 54-59.
- Кашин, С.В. Атрофия, метаплазия, дисплазия – факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки? / С.В. Кашин, А.С. Надежин, И.О. Иванников // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2006. – № 2. – С. 13-17.
- Кононов, А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / А.В. Кононов // Росс. Ж. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 3. – С. 12-16.
- Круглов, Д.Г. Опыт применения Ксефокама в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных / Д.Г. Круглов, О.М. Губин, Е.С. Рытвинский, Л.П. Важенина // Академический журнал Западной Сибири. – 2006. – № 5. – С. 123-124.
- Куртасова, Л.М. Показатели иммунитета и функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных раком желудка // Л.М. Куртасова, Р.В. Наумов, С.М.Селин и др. // Клин. онкология. – 2004. – № 2. – С. 16-17.
- Лабезник, Л.Б. Особенности клеточного обновления слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у больных с портальной гипертензией / Л.Б. Лабезник, С.Г. Хомерики, А.Г. Жуков, И.О. Ковязина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 30-35.
- Лабезник, Л.Б. Эффективность Фамотицина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты Российского многоцентрового исследования Заслон-1 (защита слизистой оболочки желудка от НПВП) / Л.Б. Лабезник, В.Н. Дроздов, В.А. Ким // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерол. – 2009. – № 2. – С. 3-9.
- Лазарев, А.Ф. Особенности комплексного лечения различных типов ХБС у больных злокачественными новообразованиями ЖКТ / А.Ф. Лазарев, В.Д. Петрова, Н.А. Перина, Е.Л. Секержинская // Акт. вопр. онкогастроэнтерологии. – Барнаул, 2003. – АГМУ РИО. – Т. 1. – С. 206-208.
- Лея, Ю.Я. рН-метрия желудка / Ю.Я. Лея. – Л.: Медицина, 1987. – 144 с.
- Лоскутова, К.С. Изменение слизистой оболочки антрального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у населения Якутии / Лоску-

- това К.С. // Вестник Якутского ГУ. – 2006. – Том 3, № 2. – С. 22-26.
33. Лыков, А.П. Аденокарцинома желудка: клинико-иммунологические особенности / А.П. Лыков, А.А. Басс, Д.В. Абрамов и др. // Вопросы онкологии. – 2003. – № 1. – С. 41-43.
 34. Маев, И.В. Морфологические и возрастные особенности гастродуоденального кровотока у больных язвенной болезнью и пути его коррекции / И.В. Маев, В.В. Горбань, Л.М. Салова // Росс. Ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Том 17, № 4. – С. 24-29.
 35. Морозов, И.А. Выбор гастроэнтеролога: ингибиторы протонного насоса или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов при лечении язвенной болезни / И.А. Морозов // Клин. Мед. – 2001. – Том 79, № 5. – С. 68-71.
 36. Обезболивание при раке // ВОЗ. – Женева, 1986. – 56 с.
 37. Обезболивание при раке и паллиативное лечение. ВОЗ. – Женева, 1992. – 78с.
 38. Осадчук, А.М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*. / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган, И.М. Кветной // Российский журнал гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – 2007. – Том 17, № 4. – С. 20-24.
 39. Павлова, И.Н. Современные клинико-биохимические аспекты предрака желудка / И.Н. Павлова // Вестник ТюмГУ. – 2003. – № 2. – С. 97-105.
 40. Пасечников, В.Д. Предраковые изменения желудка и возможности эрадикационной терапии в профилактике *H. pylori*-ассоциированного рака желудка / В.Д. Пасечников, С.З. Жуков // Росс. Ж. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 3. – С. 52-57.
 41. Попов, Д.Н. Исходное качество жизни больных раком желудка IV стадии / Д.Н. Попов, С.А. Тузинов, С.Г. Афанасьев, В.Е. Гольдберг // Мат. VI Всероссий. Съезда онкологов. Ростов-на-Дону, 2005. – Том. 2. – С. 223-224.
 42. Поташов, Л.В. Влияние *Helicobacter pylori* при раке желудка / Л.В. Поташов, В.П. Морозов, В.М. Савранский и др. // Вопр. онкол. – 1996. – №3. – С. 30-32.
 43. Припутин, А. С. Комплексное лечение болевого синдрома у онкологических больных / А.С. Припутин, В.А. Чулкова, Г.И. Гофтон // Вопр. онкологии. – 1996. – № 3. – С. 107-108.
 44. РЛС. Регистр лекарственных средств. – М.: МПК, 2002. – 1504с.
 45. Рубцов, М.А. Барьерная функция покровного эпителия слизистой оболочки при дуоденальной язве и пилорическом геликобактериозе / М.А. Рубцов, К.В. Петров, Н.И. Рубцова // Рос. Ж. гастроэнт., гепатол., колопрокт. – 1998. – № 6. – С. 38-41.
 46. Сайфутдинов, Р.Г. Взаимосвязь между пролиферативной активностью клеток слизистой оболочки желудка и обсемененностью *Helicobacter pylori* у больных с хроническими заболеваниями желудка / Р.Г. Сайфутдинов, З.М. Галеева, Т.А. Велижанская // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Том 88, № 3. – С. 233-237.
 47. Симонов, Н.Н. Факторы, определяющие эффективность лечения при местно распространенном раке желудка / Н.Н. Симонов, В.Д. Чарторижский, О.Р. Мельников // Вопр. онкол. – 1997. – № 2. – С. 210-213.
 48. Старостин, Б.Д. Поддерживающая терапия функциональной диспепсии / Б.Д. Старостин // РМЖ. – 2005. – Том 13, № 2. – С. 114-116.
 49. Тарасов, В.А. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка / В.А. Тарасов, М.В. Виноградова, В.З. Клечиков и др. // Практическая онкология. – 2001. – № 3. – С. 52-58.
 50. Терехова, С.В. *Helicobacter pylori* и рак желудка: подтверждения и опровержения / С.В. Терехова, А.Ф. Лазарев // Акт. вопр. онкогастроэнтерологии. – Барнаул, 2003. – АГМУ РИО. – Т. 2. – С. 93-96.
 51. Турскова, И.И. Гастроинтестинальная моторика и связь ее с некоторыми показателями вегетативного баланса при язвенной болезни / И.И. Турскова // Клиническая медицина. – 2002. – Том 80, № 8. – С. 38-41.
 52. Успенский, Ю.П. Внегастродуоденальные проявления и принципы дифференцированной фармакотерапии язвенной болезни: Автореф. Дисс. ... докт. Мед. наук. – СПб, 1999. – 42 с.
 53. Хасилев, О.И. Морфологические изменения поверхности желудочного эпителия при хроническом неатрофическом гастрите и возможности их коррекции фосфалогелем / О.И. Хасилев // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 81-84.
 54. Хашиев, Н.Л. К проблеме предупреждения развития рака из хронической язвы желудка / Н.Л. Хашиев, И.И. Таранов, Н.В. Усик // Изв. ВУЗов Северо-Кавказского региона. Естественные науки. – 2007. Спецвыпуск: Проблемы гастроэнтерологии. – С. 219-220.
 55. Хомерики, С.Г. Механизмы развития окислительного стресса при хеликобактерной инфекции и антиоксидантные свойства H₂-гистаминоблокаторов / С.Г. Хомерики, В.Г. Жуховицкий, Н.М. Хомерики и др. // Росс. Ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Том 10, № 5. – Прил. 11. – С. 40.
 56. Хутиев, Ш.С. Клинико-морфологические особенности рака желудка и *Helicobacter pylori* / Ш.С. Хутиев, Ю.А. Дзотцоев, Н.К. Дзасохова, А.Ю. Дзотцоев // Актуальные проблемы морфологии и клинической медицины. – Нальчик, 2003. – С. 144-145.
 57. Циммерман, Я.С. Концепция патогенеза язвенной болезни / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. – 1994. – № 4. – С. 65-67.
 58. Чернов, Ю.Н. Сравнительная характеристика гастропротективных препаратов, используемых для фармакокоррекции побочного действия нестероидных противовоспалительных средств / Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева, С.М. Алехин и др. // Тез. V Росс. национ. конгресс "Человек и лекарство". – Москва, 21-25 апреля 1998 г. – С.232.
 59. Шелякина, Т.В. Роль излечения предрака желудка, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, в профилактике рака желудка / Т.В. Шелякина, Э.Р. Кундухова, Ш.С. Хутиев // Мат. VI Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 2005. – Том 2. – С. 201-202.
 60. Шлевков Б.А., Попов В.А., Агафонова Н.А. и др. Антисекреторные лекарственные средства в паллиативной терапии кровотечений при некоторых заболеваниях // Паллиат. мед. и реабил. – 1998. – № 2-3. – С. 96.
 61. Шойхет, Я.Н. Особенности фоновых процессов при раке желудка / Я.Н. Шойхет, А.Ф. Лазарев, В.В. Климачев // Акт. вопр. онкогастроэнтерологии. – Барнаул, 2003. – АГМУ РИО. – Т. 2. – С. 142-146.
 62. Шубина, О.С. Лечение болевого синдрома методом компьютерного биоуправления / О.С. Шубина // Тюменский мед. журнал. – 2002. – № 3-4. – С. 67-70.
 63. Шумаков, А.Р. Анализ полиморфизма генов пепсиногена А при раке желудка / А.Р. Шумаков, В.П. Калиновский, К.П. Хансон // Вопр. онкологии. – 1999. – № 2. – С.129-130.
 64. Щепотин, И.Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И.Б. Щепотин, С.Р.Т. Эванс. – Киев: Книга плюс, 2000. – 227 с.
 65. Baene, D.J.M. *Helicobacter pylori*. Papel en la genesis del cancer gastrico y de la genesis erradicoora en las gastritis cronicas / D.J.M. Baene, M.C. Lopez, R.F. Rams et al. // Med. clin. – 1998. – Vol. 110, № 1. – P.38.
 66. Balzi, M. Proliferative activity of gastric mucosa: modifications induced by *Helicobacter pylori* / M. Balzi, A. Mauergeri, C. Raggi et al. // Cell. Proliferat. – 1995. – Vol. 28, № 4. – P. 198.
 67. Berger, A. scientists discover how *Helicobacter* survives gastric acid / A. Berger // Br. Med. J. – 2000. – № 320. – P. 268.
 68. Boer, W. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection / W. Boer, W. Drissen // Lancet. – 1995. – № 345. – P. 817-819.
 69. Brenner H. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 274-279.
 70. Cherry, N. The management of cancer pain / N. Cherry // S.A. Cancer Clin. – 2000. – Vol. 50, № 2. – P. 70-116.
 71. Chuan, Z. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastricoerosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer /

- Z. Chuan, Y. Nobutaka, Y.-L. Wu et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 791-796.
72. Cleeland, C.S. Cancer pain. A ten year perspective / C.S. Cleeland // *J. Pharm. Care Pain and Symptom Contr.* – 1997. – Vol. 5, № 2. – С. 5-16.
 73. Donovan, I. Gastric emptying / I. Donovan, L. Harding // *Nuclear gastroenterol.* – Edinburg, 1986. – P. 24-35.
 74. Duvnjak, M. Ranitidin, bismuth citrate and azitromycin based therapy for H.Pylori infection in ulcer patients / M. Duvnjak, B. Vucelic, et al. // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 14-47.
 75. Ernst, P. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer / P. Ernst, B. Gold // *Ann. Rev. of microbial.* – 2000. – Vol. 54. – P. 615-640.
 76. Erstad, B. Proton-pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding / B.L. Erstad. – 2001. – Vol. 35, № 6. – P. 730-740.
 77. Fang D., Zhou X., Luo Y. et al. Di-sa junvi daxue xuebao // *Acta acad. med. mil. tertiae.* – 1999. – Vol. 21, № 10. – С. 699-701.
 78. Freedman, M.D. Язвенная болезнь, гастрит и другие заболевания желудка // Л. Фридман, У. Питерсон // *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону.* – М., Практика, 2002. – Книга 2. – С. 1925-1948.
 79. Gisbert, J. Es el limfoma gastrico una enfermedad infecciosa? / J. Gisbert // *Med. Clin.* – 1998. – Vol. 110, № 2. – P. 56-61.
 80. Gobbo, C.A.C. Geneticalterations in benign lesions: chronic gastritis and gastric ulcer / C.A.C. Gobbo, C. Freitas, C. Maluf et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 625-629.
 81. Guideline for the management of cancer paine in adults and children. – American pain Society, 2005. – 432 p.
 82. H.Pylori. Classified as definite carcinogen by WHU, “Helicobacter today” highlights from the VII workshop on Helicobacter pylori. Houston, Texas and X World Congress of gastroenterology. Los Angeles, California, 1994. – 2 p.
 83. Haim, Sh. Helicobacter pylori inhibitors the G1 to S transition inAGS gastric epithelial cells / Sh. Haim, S.E. Mia, O.H. Sung et al. // *Cancer. Res.* – 1999. – Vol. 59, № 10. – P. 2277-2281.
 84. Hao, Y. Disi junui daxue xuebao / Y. Hao, Y. Huang, J. Wang // *J. Forth Milit. Med. Univ.* – 2002. – Vol. 23, № 7. – P. 603-605.
 85. Hattlebakk, J.G. Review article: gastric acidity – comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors / J.G. Hattlebakk // *Aliment. pharmacol. Ther.* – 2003. – № 17. – P. 10-15.
 86. Hatz, R.A. H.pylori water soluble proteins stimulate castrin release / R.A. Hatz, R. Kopp, N. Lehn et al. // *Endoscopy.* – 1995. – Vol. 25, № 7. – P. 48-49.
 87. Henderson, J.M. Патолофизиология органов пищеварения / Дж. М. Хендерсон. Пер. с англ. – М. - СПб: БИНОМ. – Невский Диалект, 1999. – 286 с.
 88. Hirschi, A.M. Methods to detect Helicobacter pylori: from culture to molecular biology / A.M. Hirschi, A. Makristathis // *Helicobacter.* – 2007. – Vol. 12, suppl. 2. – P. 6-11.
 89. Isomoto H., Mizuta Y., Inoue K. et al. A close relationship between Helicobacter pylori infection and gastric xanthoma // *J. Gasrtroenterol.* – 1999. – Vol. 34, № 4. – С. 346-352.
 90. Ito, M. Morphological chages in human gastric tumours after eradication therapy of Helicobacter pylori in a short-term follow-up / M. Ito, S. Tanaka, S. Takata et al. // *Alim. Pharmacol. And Ther.* – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 559-566.
 91. Johnson, F. Pain in hospitalized patients with cancer. Prevalence, clinical characteristics, impact on quality of life and patient-related barriers / F. Johnson, P. Glare // *A New Millennium, Melbourne, 3-7 Sept., 2000 // Psycho-oncol.* – 2000. – Vol. 9, № 5. – P. 30.
 92. Jonkers, D. Helicobacter pylori and non-Helicobacter pylori bacterial flora in gastric mucosal and tumour specimens of patients with primary gastric lymphoma / D. Jonkers, I. Gisbertz, A. De Bruine et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 27, № 11. – С. 885-892.
 93. Katz, P.O. The pharmacology and clinical relevance of proton pump inhibitors / P.O. Katz, C. Frisora // *Current gastroenterol. Reports.* – 2002. – № 4. – P. 459-462.
 94. Kiyooki, O. Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life / O. Kiyooki, S. Tohoru, O. Hidemaro, F. Tsuneaki // *Oncol.* – 1998. – Vol. 69, № 1. – С. 41-44.
 95. Kokkola, A. Helicobacter pylori eradication therapy without endoscopy may delay the diagnosis of gastric cancer / S. Kokkola, P. Sipponen, P. Puolakkainen // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, № 6. – P. MON-G-265/1.
 96. Kuipers, E.J. Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer / E.J. Kuipers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13, № 1. – P. 3-11.
 97. Larkin, C.J. Distribution of atrophy in Helicobacter pylori-bifected subjects taking proton pump inhibitors / C.J. Larkin, R.G.P. Watson, J.M. Sloan et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 578-582.
 98. Lattanzio, F. Gestione del dolore nel paziente anziano affetto da cancro / F. Lattanzio, G. Gambassi et al. // *G. gerontol.* – 1998. – Vol. 46, № 1-2. – С. 125-126.
 99. Lee, B. Association of H.Pylori infection with gastric adenocarcinoma / B. Lee, J. Jang, J. Kim et al. // *Jap. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 89, № 6. – P. 597-603.
 100. Leivonen, M. Does Helicobacter pylori in the gastric stump increase the cancer risk after certain reconstruction types? / M. Leivonen, Nordling S., Haglung C. // *Anticancer res.* – 1997. – Vol. 17, № 5 b. – P. 3893-3896.
 101. Marshall, B.J. Unidentifie curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / B.J. Marshall, Warren L.R. // *Lancet.* – 1984. – № 1. – P. 1311-1315.
 102. Masala, G. Helicobacter pylori infection, Cag-A, diet and interstinal metaplasia, a gastric cancer precursor, in a population-based endoscopic survey in Italy: The Casentino project / G. Masala, V. Assedi, I. Luzzi, G. Del Giudice // *Gut [КЭ].* – 2004. – Vol. 53, № 6. – С. MON-G-262/1.
 103. Meng, H. Экспрессия белка Вах, Вcl и их ассоциации с инфицированием H.Pylori / Zhongguo xianai yixue zazhi / H. Meng, L. Hua, S. Zhang et al. // *China J. Mod. Med.* – 2005. – Vol. 15, № 23. – P. 3573-3575.
 104. Miehlike, S. H.Pylori-infection und die entwicklung von magenneoplasien / S. Miehlike, A. Meining. – 1999. – Vol. 16, № 2. – S. 77-83.
 105. Murseli, G. The importance of chronic gastritis in malign alteration of stomach mucosis / G. Murseli, N. Runova, B. Maxhera // 1st Balkan Congr. Med. And Dentistry Stud., 23-25 Oct., 1997. – Vol. 37, № 3. – С. 134.
 106. Nakatsuka, A. Исследование микроэлементов в желудочном соке при раке желудка / Iwate igaku zasshi / A. Nakatsuka, I. Kazuooyoshi // *J. Iwate med. Assoc.* – 1998. – Vol. 50, № 5. – P. 511-523.
 107. Ohkura, T. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated / T. Ohkura et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 380-386.
 108. Ojetti, V. Использование ингибитора бета-лактамаз для повышения частоты эрадикации H.pylori / V. Ojetti et al. // *Мед. Новости.* – 2005. – № 7. – С. 54-57.
 109. Oscar, A. Cancer pain: pharmacologic, interventional and palliative approaches / A. Oscar // *Saunders Elsevier. Philadelphia.* - USA, 2006.
 110. Peghini, P.L. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors / P.L. Peghini, Katz P.C., N.A. Bracy, D.O. Castel // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – № 93. – P. 763-767.
 111. Picciolini M. Helicobacter pylori et neoplasie gastrice // *Riv. Ital. Ig.* – 1998. – Vol. 58, № 3-4. – S. 167-182.
 112. Popiela, T. Badania kliniczno-kontrolne nad topografia zanikowego zapalenia blony sluzowej I rakiem zoladka / T. Popiela, W. Jedrychowski, K. Steindorf et al. // *Prz. Lek.* – 1996. – № 6. – S. 472-477.

113. Reddy, S.K. Cancer pain: Assessment and management / S.K. Reddy, B.F. Shanti // Prim. Care and Cancer. – 2000. – Vol. 20, № 7. – P. 44-52.
114. Sauer, R. Wie hat sich die verbesserte Diagnostik des Rezidivs auf dessen Therapie ausgewirkt? / R. Sauer // Nova acta leopoldina. – 2004. – Vol. 89, № 337. – С. 161-174.
115. Savarino, V. Effect of Helicobacter pylori eradication on 24-hour gastric pH and duodenal gastric metaplasia / V. Savarino, G. Mela, P. Zentilin et al. // Dig. Disease and Sci. – 2000. – Vol. 5, № 7. – P. 1315-1321.
116. Schraub S. / Epidemiologie des cancer dans le monde / S. Schraub // Concours med. – 1999. – Vol. 121, № 24. – С. 1930-1932.
117. Seppa, N. Antibiotics, vitamins stall stomach cancer / N. Seppa // Sci. News. – 2000. – Vol. 158, № 25. – С. 389.
118. Sipponen, P. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: An observational case-control study / P. Sipponen, P. Ranta, T. Helske, I. Kaarlaintn // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, № 7. – P. 785-791.
119. Strumpf, M. Krebsschmerz / M. Strumpf // Arzneimitteltherapie. – 2001. – Vol. 19, № 4. – С. 123-132.
120. Tae, H.H. Pain and its major influencing factors in the management of terminal cancer patients / H.H. Tae // Eur. J. anaesthesiol. – 2000. – Suppl. 19. – P. 182.
121. Terao, S. Endoscopic regression of gastric atrophy after Helicobacter pylori eradication / S. Terao, K. Kinoshita // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 6. – P. WED-G-317/1.
122. Vakevainen, S. Ethanol-derived microbial production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis / S. Vakevainen, S. Mentula, H. Nuutinen et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 648-655.
123. Walt, B. Can eradicating H. pylori gastric cancer? / B. Walt, G. Kerr // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9106. – P. 887.
124. Wang, Ch.D. Воздействие инфекции Helicobacter pylori на антральные G- и D-клетки у больных с активной формой язвы ДПК / Ch.D. Wang, Huang H., Chen Y. // World Chin. J. Dig. – 2000. – № 8. – P. 847-850.
125. Yu, X.F. Эффект омепразола на выработку желудочной кислоты при различном дозировании и способах лекарственного приема / Zhongguo yu linchuang zazhi / X.F. Yu, Yao J.F., Gu T.J. et al. // Chin. J. New. Drugs and Clin. – 2001. – Vol. 20, № 4. – P. 302-305.
126. Zhang, S. Xinxiang yixueyuan xuebao / S. Zhang // J. Xinxiang med. Coll. – 2005. – Vol. 22, № 5. – P. 489-490.

ТРАХЕОБРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

В.Ю. Зуев, Н.П. Кондратьев, А.В. Самойлов, А.В. Лыцов, Т.А. Обухова

Тюменский ООД

В хирургии злокачественных опухолей лёгкого всё чаще применяют резекции и пластику трахеи и бронхов в сочетании с удалением всего органа или его части. Эта методика имеет целый ряд преимуществ. Резекция бифуркации трахеи делает операбельными те случаи рака лёгкого, которые при стандартной пневмонэктомии радикально оперировать невозможно. Лобэктомия с резекцией и пластикой магистральных бронхов снижает инвалидизацию пациентов, делает операбельными больных, которые ранее считались неоперабельными по функциональным показате-

лям. Первую пневмонэктомию с резекцией бифуркации трахеи выполнил в 1951 году J. Mathey. Первую лобэктомию с резекцией и пластикой бронхов выполнил Price-Thomas в 1952 г. В 1978 году Б.В. Петровский и соавт. обобщили опыт 546 лобэктомий с резекцией и пластикой бронхов. В настоящее время мировой опыт насчитывает десятки тысяч таких операций. В Тюменском онкологическом диспансере начало систематического применения бронхопластических операций относится к 2003 году (табл. 1).

Таблица 1
Количество бронхопластических операций

год \ Вид операции	Клиновидная резекция гл. бронха	Циркулярная резекция гл. бронха	Резекция бифуркации трахеи	Всего операций
2003	3	-	2	5
2004	5	4	3	12
2005	6	2	3	11
2006	7	2	4	13
2007	7	3	4	14
2008	5	2	3	10
2009	5	2	4	11
Итого	38	15	23	76

2003 год стал годом освоения методики. Было выполнено только 5 операций. В последующие годы количество трахеобронхопластических оперативных вмешательств увеличилось, они выполнялись при процессах разной распространенности (табл. 2).

Таблица 2
Распределение по стадиям заболевания

Стадия \ Вид операции	I	IIa	IIб	IIIa	IIIб
Клин.резекция гл. бронха, n=38	13	7	17	1	-
Цирк.резекция гл. бронха, n=15	4	2	6	3	-
Резекция биф.трахеи, n=23	-	2	8	10	3
Всего, n=76	17	11	31	14	3

При T₁ бронхопластика редко бывает оправданной. При IIIб стадии рака лёгкого только в отдельных случаях есть возможность выполнить радикальную операцию. Большинство пациентов имели IIб стадию рака лёгкого (T₂N₁M₀, T₃N₀M₀).

Подавляющее число оперированных опухолей имели структуру плоскоклеточного рака лёгкого, так как аденокарцинома при центральных