

Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы

М.А. Осадчук, А.А. Свистунов, Е.Д. Миронова, И.Н. Васильева, Н.В. Киреева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наносят наиболее ощутимый ущерб системе здравоохранения. Для улучшения стратегии профилактических мероприятий и выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях необходимо своевременно прогнозировать влияние возможных факторов риска, способствующих возникновению и прогрессированию злокачественных новообразований. В данном обзоре продемонстрирована ассоциация между патологией билиарного тракта и онкологическими заболеваниями пищеварительной системы, рассмотрены возможные механизмы влияния желчнокаменной болезни и холецистэктомии на развитие злокачественных новообразований различных отделов ЖКТ.

Ключевые слова: онкология, рак, желудочно-кишечный тракт, пищеварительная система, желчнокаменная болезнь, желчные кислоты, билиарный тракт.

Для цитирования: Осадчук М.А., Свистунов А.А., Миронова Е.Д. и др. Болезни билиарного тракта в контексте ассоциации с онкологическими заболеваниями пищеварительной системы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 98–104. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000455

Diseases of biliary tract in the context of association with oncological diseases of the digestive system

M.A. Osadchuk, A.A. Svistunov, E.D. Mironova, I.N. Vasil'eva, N.V. Kireeva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Cancers of the gastrointestinal tract are widespread among the population and cause significant damage to the health care system. In order to improve the strategy of preventive measures and the detection of oncological diseases at the early stages, it is necessary to provide timely impact on possible risk factors contributing to the onset and progression of malignant neoplasms. This review demonstrates the association between the pathology of the biliary tract and oncological diseases of the digestive system, discusses the possible mechanisms of the influence of cholelithiasis and cholecystectomy on the development of malignant neoplasms of various parts of the gastrointestinal tract.

Keywords: oncology, cancer, gastrointestinal tract, digestive system, gallstone disease, bile acids, biliary tract.

For citation: Osadchuk M.A., Svistunov A.A., Mironova E.D., et al. Diseases of biliary tract in the context of association with oncological diseases of the digestive system. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 98–104. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000455

ДИ – доверительный интервал

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖП – желчный пузырь

КРР – колоректальный рак

ХЭ – холецистэктомия

OR – отношение шансов

RR – относительный риск

SIR – стандартизованное отношение заболеваемости

SRRs – обобщенные относительные риски

Эпидемиология онкологических заболеваний органов пищеварения

Доминирование устойчивой тенденции повышения заболеваемости онкологическими заболеваниями определяет пристальное внимание к данной проблеме и обеспокоенность мирового сообщества. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований лидирующие позиции занимают онкологические заболевания пищеварительной системы. Ежегодно только в США рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) любой локализации диагностируется у 290 тыс. человек, при этом летальный исход в первый год заболевания наблюдается у 140 тыс. пациентов [1]. В Российской Федерации (РФ), по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2017 г. абсолютное число умерших по причине злокачественных новообразований ЖКТ превысило 120 660 человек [2], при этом наиболее низкий удельный вес морфологической верификации опухоли наблюдался при раке поджелудочной железы (64,1%), печени и внутрипеченочных протоков (66,3%) [2].

Американские ученые под руководством А. Jemal при глобальной оценке распространенности неопластических процессов установили, что в развивающихся странах рак органов пищеварительного тракта входит в число пяти наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний как у мужчин, так и у женщин [3]. В РФ, по последним статистическим данным, удельный вес злокачественных новообразований органов пищеварения в мужской популяции значительно превышает значение аналогичного показателя среди женщин, что составило на начало 2018 г. 31 и 23% соответственно [2].

Согласно результатам эпидемиологического анализа, проведенного J. Ferlay и соавт. [4], онкологические заболевания в 2012 г. диагностированы у 14,1 млн представителей 184 стран, при этом наибольшая частота онкологических заболеваний приходилась на рак ЖКТ различной локализации (см. таблицу). В связи с этим возникает необходимость выявления дополнительных факторов риска и установления возможных причин развития рака с целью повышения качества онкологической настороженности, эффективности

Оценка новых случаев рака ЖКТ в мире и смертность от него в 2013 г. [4]

Локализация рака	Распространенность/смертность	Оба пола		Мужчины		Женщины	
		абс. число	%*	абс. число	%*	абс. число	%*
Пищевод	Распространенность	456 000	3,2	323 000	4,3	133 000	2
	Смертность	400 000	4,9	281 000	6	119 000	3,4
Желудок	Распространенность	951 000	6,8	631 000	8,5	320 000	4,8
	Смертность	723 000	8,8	469 000	10,1	254 000	7,2
Толстая кишка	Распространенность	1 360 000	9,7	746 000	10	614 000	9,2
	Смертность	694 000	8,5	374 000	8	320 000	9
Печень	Распространенность	782 000	5,6	554 000	7,5	228 000	3,4
	Смертность	745 000	9,1	521 000	11,2	224 000	6,3
Желчный пузырь	Распространенность	178 000	1,3	77 000	1	101 000	1,5
	Смертность	142 000	1,7	60 000	1,3	82 000	2,3
Поджелудочная железа	Распространенность	338 000	2,4	178 000	2,4	160 000	2,4
	Смертность	331 000	4	174 000	3,7	154 000	4,4

Примечание. * – процент от общего числа всех видов рака.

профилактических мероприятий и частоты верификации онкологических заболеваний на ранних стадиях.

Особый интерес вызывают вопросы по изучению взаимного влияния онкологических заболеваний ЖКТ и патологии желчевыводящей системы, тем более что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) не уступает онкологическим заболеваниям по частоте встречаемости и широко распространена в странах как Западной [5, 6], так и Восточной Европы [7]. Согласно последним эпидемиологическим наблюдениям, камни в желчном пузыре (ЖП) выявляются у 10–20% населения различных регионов земного шара [8].

Желчные кислоты, хроническое воспаление, дисфункция желчного пузыря и желчных протоков в канцерогенезе

Аномальный метаболизм желчных кислот (ЖК), дисфункция нейрогуморальных механизмов желчевыделения, билиарный сладж, билиарная дисфункция ЖП и желчевыводящих путей способствуют образованию конкрементов. Длительное их нахождение в ЖП может инициировать воспалительный процесс не только в самом пузыре, но и в желчевыводящих путях, печени и поджелудочной железе [9], что в свою очередь способствует повышению риска неопластических процессов [10]. Связь между воспалением [11] и онкологическими заболеваниями достаточно хорошо изучена, при этом воспалительный процесс может повлиять на каждый шаг динамического развития опухоли – от инициации до метастазирования. Хроническое воспаление способствует геномной нестабильности, приводит к возникновению генетических мутаций [12], а через каскад иммунологических реакций с участием макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, дендритных и тучных кле-

ток – к возникновению и инфильтрированию опухолевой паренхимы и дальнейшему прогрессированию патологического процесса [13]. Поэтому одним из основных способов лечения патологии гепатобилиарной системы, особенно ЖКБ, является холецистэктомия (ХЭ) [14]. Однако, несмотря на свою радикальность, это хирургическое вмешательство способствует риску возникновения онкологических заболеваний ЖКТ [15] путем увеличения негативного воздействия ЖК на различные органы пищеварительной системы [16] и качественного изменения ряда гормонов с метаболической активностью [17].

Как известно, ЖП депонирует конъюгированные ЖК в чрезвычайно высоких концентрациях. После каждого приема пищи они поступают в двенадцатиперстную и подвздошную кишку, где в процессе пищеварения происходит соллобилизация поглощенных липидов [18, 19]. Первичные ЖК, хенодезоксихолевая и холевая кислоты, синтезируемые в печени из холестерина, конъюгируются с глицином и таурином и образуют желчь [20, 21], которая поступает во внутрипеченочные желчные протоки и накапливается в ЖП. Дальнейшая химическая модификация ЖК осуществляется под воздействием ферментов, продуцируемых кишечной микрофлорой, путем гидролиза пептидной связи (деконъюгирование) и дегидроксилирования С-7, в результате чего образуются вторичные ЖК – литохолевая и дезоксиохолевая кислоты [22]. Большая часть ЖК (95%) реабсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки и после поступления в печень вновь секретируется в составе желчи (энтерогепатическая циркуляция ЖК) [23]. В дальнейшем путем конъюгации вторичных ЖК с глицином и таурином в печени образуются около 5% третичных ЖК. Цикл энтерогепатической циркуляции и микробной переработки показан на **рис. 1** [24] и **рис. 2** [25].

У здоровых людей только 20–25% желчи поступает в двенадцатиперстную кишку, а большая ее часть депонируется в ЖП. При наличии механического препятствия, повышении внутрипузырного давления и снижении скорости всасывания воды в стенке ЖП (что характерно для калькулезного холецистита) происходит инверсия желчных потоков, и теперь

Сведения об авторах:

Свиштунов Андрей Алексеевич – член-корр. РАН, проф., первый проректор, директор НИИ фармаци; ORCID: 0000-0003-1592-5703

Миронова Екатерина Дмитриевна – клинический врач-ординатор каф. поликлинической терапии института клинической медицины; ORCID: 0000-0003-3268-2408

Васильева Инна Николаевна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии института клинической медицины; ORCID: 0000-0001-8335-1380

Киреева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии института клинической медицины; ORCID: 0000-0002-3467-886X

Контактная информация:

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии института клинической медицины; тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: policlinic_therapy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

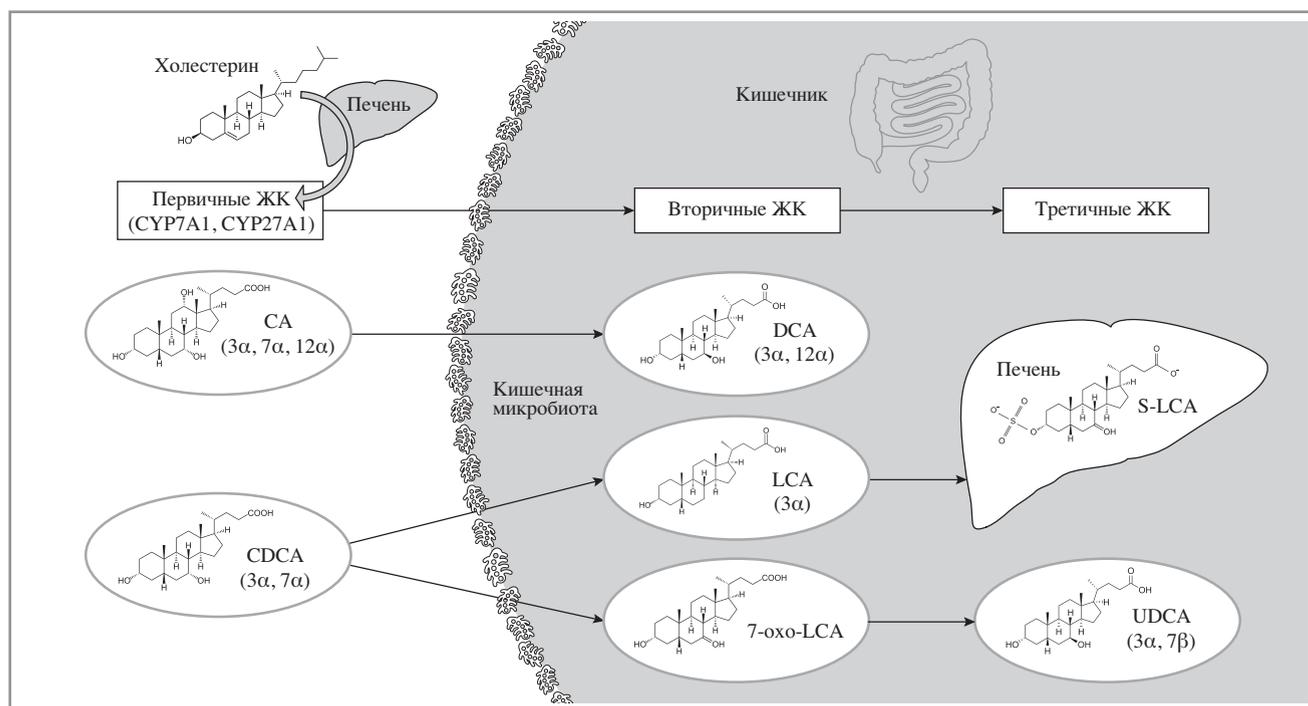


Рис. 1. Основные первичные, вторичные и третичные ЖК человека [24] (доступно по ссылке: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1665268119310385-gr2.jpg>). СА – холевая кислота, CDCA – хенодезоксихолевая кислота, DCA – дезоксихолевая кислота, LCA – литохолевая кислота, UDCA – урсодезоксихолевая кислота.

только 40% печеночной желчи поступает в ЖП, а 60% желчи – в двенадцатиперстную кишку. В случае проведения хирургического лечения ЖКБ посредством ХЭ вся печеночная желчь поступает в тонкую кишку (рис. 3) [26].

Высокие концентрации вторичных ЖК через окислительное повреждение ДНК и активацию ядерного фактора «каппа-В» (NF-κB) оказывают прямое повреждающее действие на эпителиальную выстилку ЖКТ [27, 28] с развитием местной воспалительной реакции и последующей гиперпролиферацией клеток эпителия [29]. Кроме того, согласно наблюдению X. Wang и соавт., окисленные ЖК через активацию протоонкогенного белка Мус (с-Мус) в раковых клетках увеличивают экспрессию теломеразной обратной транскриптазы человека (hTERT), что индуцирует опухолевую прогрессию [30]. Аналогичные выводы получены исследовательской группой под руководством N.S. Nagathihalli, которая продемонстрировала влияние дезоксихолевой кислоты на пролиферацию клеток эпителия [31]. Расщепляя белок амфирегулин, дезоксихолевая кислота активирует рецептор эпидермального фактора роста, что способствует пролиферации клеток с последующей малигнизацией.

Таким образом, пациенты с ЖКБ (в меньшей степени) и лица, с перенесенной ХЭ в анамнезе (в большей степени), имеют постоянный неконтролируемый избыточный поток ЖК в тонкий кишечник, что в конечном итоге способствует развитию в пищеварительном тракте воспалительного процесса [32, 33] и неопластической трансформации [34–38].

Роль холелитиаза и холецистэктомии в возникновении различных опухолей желудочно-кишечного тракта

Аденокарцинома пищевода

В ряде исследований уже подтверждена связь между ХЭ и аденокарциномой пищевода, где в большинстве случаев ретроградный заброс агрессивных ЖК в пищевод является

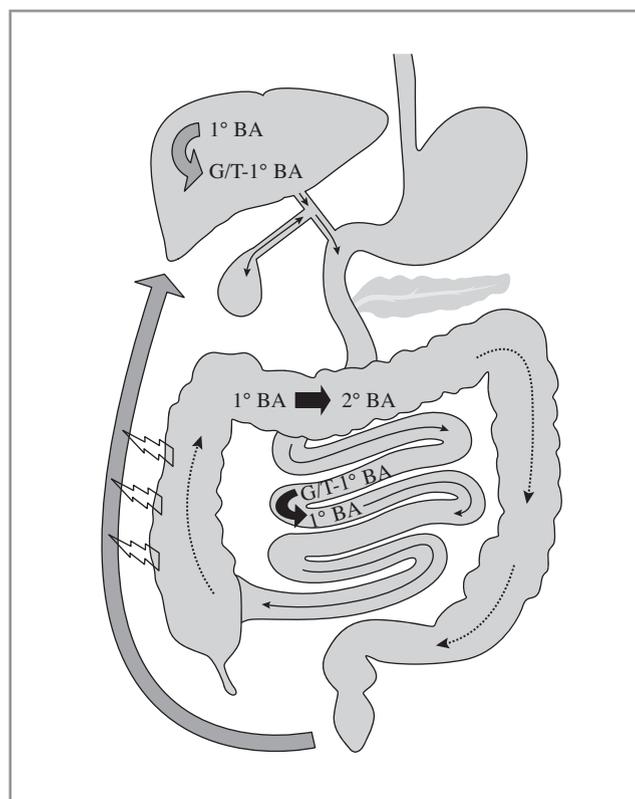


Рис. 2. Энтерогапатическая циркуляция и микробная переработка ЖК [25]. Серые стрелки указывают процессы в организме, а толстые черные стрелки – процессы, выполняемые микробиомом. Тонкие сплошные стрелки отражают направление потока первичных кислот, а пунктирные стрелки – вторичные кислоты. Прозрачные символы отражают пассивный транспорт. ВА – ЖК, G – глицин, T – таурин.

основной причиной развития рака. В течение 15 лет группа ученых под руководством J. Lagergren [39] наблюдала 345 251 пациента после ХЭ и обнаружила ассоциацию с аденокарциномой пищевода [стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) – 1,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,53] в отдаленном периоде после хирургического вмешательства. Риск развития аденокарциномы пищевода после ХЭ (SIR 1,3; 95% ДИ 1,0–1,8) подтвержден и исследовательской группой во главе с J. Freedman [40], проанализировавшей в своем популяционном когортном исследовании пациентов с ХЭ в период между 1965 и 1997 гг. Кроме того, в метаанализе, включающем 6 независимых наблюдений [41], выявлен риск развития аденокарциномы пищевода через 10 лет после радикального хирургического лечения ЖКБ [обобщенные относительные риски (SRRs) – 1,26; 95% ДИ 1,06–1,49].

Рак желудка

Достижения в области разработки инновационных и эффективных методов лечения онкологических заболеваний обеспечивают тенденцию к увеличению продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями, в том числе и раком желудка [1–5]. Однако, опираясь на современные статистические данные, можно заключить, что частота ЖКБ после хирургического лечения рака желудка увеличилась в последние годы до 45% [42]. Согласно мнению экспертов, вероятными причинами холелитиаза являются денервация ЖП путем селективной ваготомии, нарушение его моторной деятельности после резекции антрального отдела желудка, изменение состава желчи и ее перенасыщение [43–45].

Однако существует и другая сторона проблемы, когда выполненное хирургическое вмешательство спустя некоторое время само способствует канцерогенезу. Несмотря на результаты исследований прошлых лет, свидетельствующих об отсутствии влияния ХЭ на риск развития неопластических процессов в желудке [46, 47], в настоящее время уже установлены причинно-следственные ассоциации рака желудка и предшествующих хирургических вмешательств.

Как известно, распространенным «побочным» эффектом ХЭ является рефлюкс желчи в полость желудка [48], постоянство которого приводит к химическому повреждающему влиянию ЖК на эпителий желудка, воспалительному процессу, а в последующем – к канцерогенной трансформации [49]. Как показали результаты исследования L. Nogueira и соавт., основанные на анализе связанной базы данных SEER-Medicare [50], наличие ЖКБ и ХЭ в анамнезе у пациентов пожилого возраста сопряжено с повышенным риском некардиального рака желудка [отношение шансов (OR) – 1,21; 95% ДИ 1,11–1,32 и OR 1,26; 95% ДИ 1,13–1,40; $p < 0,001$] и рака поджелудочной железы (OR 1,24; 95% ДИ 1,16–1,31 и OR 1,23; 95% ДИ 1,15–1,33; $p < 0,001$).

Несколько систематических обзоров и анализ клинических наблюдений за 15 545 больными с ЖКБ, проведенные китайскими учеными во главе с Y.K. Chen, подтвердили не только риск развития рака желудка в 10-летний отдаленный период после ХЭ, но и определили превышенный в 1,71 раза «коэффициент опасности» развития злокачественных новообразований желудка у лиц, страдающих ЖКБ [26].

Рак поджелудочной железы

В ряде работ установлен высокий риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с ЖКБ, при этом «коэффициент опасности» превышал значения контрольной группы в 3,12 раза [26]. В настоящее время не подвергается сомнению роль камнеобразования в генезе онкологической патологии, взаимосвязи рака поджелудочной железы и ХЭ [51]. Проведенные в разное время исследования подтвер-

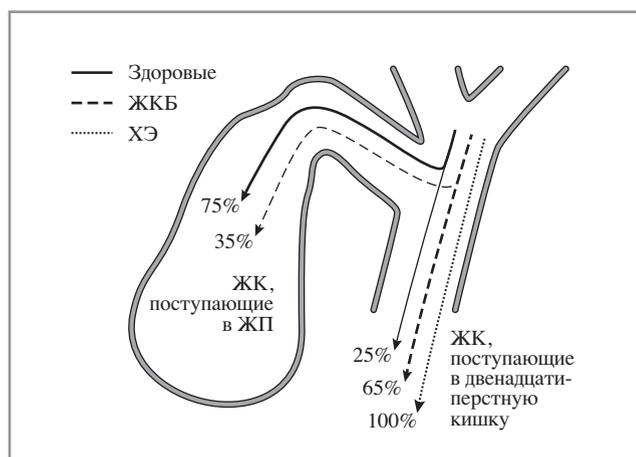


Рис. 3. Прохождение ЖК в ЖП и двенадцатиперстную кишку у здоровых, страдающих ЖКБ и перенесших ХЭ [26].

ждают ассоциацию холелитиаза и последующего хирургического вмешательства с повышенным (более 25%) риском рака поджелудочной железы (SRRs 1,25; 95% ДИ 1,10–1,41; $p = 0,006$; $I^2 = 47,6\%$), где особое значение отводится хроническому воспалению [52] и измененному гормональному фону [53]. В датском общенациональном когортном исследовании продемонстрирована высокая вероятность развития рака поджелудочной железы у пациентов с острым панкреатитом. При этом отмечено, что риск развития злокачественного процесса сохраняется даже через 10 лет после перенесенного ранее острого заболевания. Помимо воспаления, ассоциация с канцерогенезом поджелудочной железы может быть связана и с избыточным выделением холецистокинина – гормона, который, помимо основных функций, может стимулировать увеличение объема поджелудочной железы и индуцировать возникновение и последующий рост опухоли поджелудочной железы [54].

Рак печени и внутрипеченочных протоков

Повышение давления в желчных протоках после ХЭ с последующей их дилатацией, накоплением вторичных ЖК в окружающих тканях способствуют повышению активности сывороточных ферментов и развитию местной воспалительной реакции в печени. Доминирование хронического воспаления, в ряде случаев носящего аутоиммунный характер, внешние факторы агрессии приобретают особое значение в онкогенезе при таких заболеваниях, как цирроз печени и вирусный гепатит [55, 56]. При этом следует отметить, что первичный рак печени, развивающийся из клеток печеночных структур, является достаточно редким заболеванием (до 3% всех случаев рака). Более распространена метастатическая или вторичная форма рака печени [1]. Однако, с учетом своевременно проявленной онконастороженности, превентивной терапии ЖКБ, успешной вакцинопрофилактики, снижения темпов проведения эндоскопических вмешательств на желчном пузыре, можно было бы рассчитывать на успехи профилактических мероприятий по предотвращению рака печени.

О превышенном в 1,9 раза «коэффициенте опасности» развития рака печени у лиц, страдающих ЖКБ, свидетельствуют результаты исследования Y.K. Chen и соавт. [26]. Объединенные стандартизованные показатели распространенности первичного рака печени у пациентов, перенесших когда-либо ХЭ, показали прямое влияние хирургического вмешательства на заболеваемость злокачественными новообразованиями печени (SIR 1,57; 95% ДИ 1,13–2,20; $I^2 = 15\%$) [57, 58]. При этом научно-клинические наблюдения

L. Nogueira и соавт. подтверждают высокий риск развития не только рака печени после ХЭ, но и злокачественного поражения внутрипеченочных протоков [50]. О значительном повышении риска развития первичного рака печени и печеночных протоков у пациентов с холелитиазом (OR 2,54; 95% ДИ 1,71–3,79) и ХЭ в анамнезе (OR 1,62; 95% ДИ 1,29–2,02) свидетельствуют результаты метаанализа, проведенного Y. Liu и Y. He [59]. При этом в ряде исследований просчитано увеличение риска развития внепеченочной холангиокарциномы у пациентов на 54% [60].

Актуальность проблемы онкологических заболеваний печени заставляет ученых разных стран мира проводить аналогию причинно-следственных связей, выявлять особенности развития того или иного неопластического процесса в зависимости от региона проживания. Так, в азиатских странах преимущественной причиной гепатоцеллюлярной карциномы является хроническая инфекция вирусом гепатита В, а в странах западного мира – неалкогольный стеатогепатит, вирус хронического гепатита С и алкогольный цирроз [61]. В то время как у некоторых больных могут возникать классические проявления болезни, включая температурную реакцию, анорексию, болевой и холестатический синдромы [62, 63], у большинства пациентов течение заболевания долгое время остается бессимптомным и клинические проявления возникают на поздних стадиях. К сожалению, прогноз, как правило, неблагоприятный, поскольку пятилетняя выживаемость даже на фоне терапии составляет менее 12% [64].

Рак тонкой кишки

В настоящее время существует уже несколько клинических работ, свидетельствующих о причастности холелитиаза к канцерогенезу тонкой кишки [65, 66]. Ассоциация между ЖКБ и раком тонкой кишки носит особенно отчетливый характер в течение первых 13–30 мес после появления конкремента в полости ЖП [50]. После ХЭ воспалительные изменения, обусловленные холелитиазом, нивелируются [15], но последующее воздействие желчи на тонкую кишку изменяет морфологию слизистой оболочки кишечника, стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток [16, 67–69] и приводит к изменению уровня гормонов с метаболической активностью [17], что может индуцировать онкогенез в органах пищеварительной системы. Так, в 2014 г. группа ученых под руководством L. Nogueira [50] обнаружила прямую связь между ЖКБ (OR 1,27; 95% ДИ 1,01–1,60), ХЭ (OR 1,78; 95% ДИ 1,41–2,25; $p < 0,001$) и карциномой тонкой кишки.

Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) является вторым наиболее распространенным раком у женщин и третьим наиболее распространенным раком у мужчин во всем мире [70]. Отмечается его тесная связь с наличием аденоматозных полипов в толстой кишке [71]. Значительное количество работ последнего времени посвящено изучению связи ХЭ и КРР. Экспериментальные данные по изучению роли ЖК в развитии рака толстой кишки свидетельствуют о том, что изменения концентрации желчных кислот в различных частях толстой кишки могут играть определенную роль в манифестации рака толстой кишки [72]. Результаты проведенных исследований на животных убедительно подтверждают вывод о том, что хроническое воз-

действие на эпителий толстой кишки повышенного уровня фекальных ЖК способствует развитию дисплазии и неоплазии [73, 74]. В ряде экспериментальных работ продемонстрировано, что даже незначительное увеличение концентрации фекальных ЖК в течение 4–5 мес может увеличивать частоту неоплазии толстой кишки [27, 75]. Вторичные ЖК также оказывают негативное влияние на состояние кишечной микробиоты, что, по мнению W. Wang и соавт., является одним из существенных факторов канцерогенеза толстой кишки [76].

Особый интерес представляет научно-исследовательская работа М.В. Галицкого и соавт., которые выявили статистически значимое повышение активности маркера пролиферации Ki-67 в эпителии слизистой оболочки толстого кишечника у больных, перенесших ХЭ [77]. Кроме этого, исследователями отмечено, что у пациентов с сохраненной функцией ЖП пролиферирующие клетки слизистой оболочки толстой кишки локализовались преимущественно ближе к базальным отделам, в то время как у больных, перенесших ХЭ, зона пролиферации располагалась рядом с поверхностным эпителием, смещаясь в направлении просвета кишки.

В настоящее время большое число научных наблюдений и метаанализов подтверждают взаимосвязь ЖКБ и КРР. Так, Y. Zhang и соавт. в своей работе установили повышенный риск развития КРР [относительный риск (RR) – 1,22; 95% ДИ 1,08–1,38] у лиц, перенесших в прошлом ХЭ [78], указав при этом наиболее частую локализацию опухоли в восходящем отделе толстой кишки (RR 1,18; 95% ДИ 1,11–1,26). Аналогичные выводы представлены E. Giannucci и соавт., которые отметили прямую зависимость между ХЭ и риском развития КРР (RR 1,34; 95% ДИ 1,14–1,57), особенно в проксимальном отделе толстой кишки (RR 1,88; 95% ДИ 1,54–2,30) [79]. В другом метаанализе, включающем 26 исследований, обнаружена связь как между ЖКБ и КРР (OR 2,85; 95% ДИ 2,13–3,81), так и между ХЭ и КРР (OR 2,68; 95% ДИ 1,93–3,72) [80]. Сравнительно недавно китайские ученые под руководством С. Chiong, анализируя результаты 42 исследований, зафиксировали статистически значимый риск развития рака прямой кишки (OR 1,33; 95% ДИ 1,02–1,73) и аденомы толстого кишечника (OR 2,26; 95% ДИ 1,83–2,81) после хирургического лечения ЖКБ [81, 82].

В заключение хотелось бы отметить, что увеличение темпов заболеваемости злокачественными новообразованиями ЖКТ тесным образом связано не только с экологическими, генетическими факторами, старением населения, неуклонным ростом числа пациентов с различной патологией органов пищеварения, но и с широким внедрением в медицинскую клиническую практику лапароскопической ХЭ. В целях исключения онкологических заболеваний всем пациентам с патологией билиарного тракта показано более тщательное обследование всех органов системы пищеварения. Обобщение результатов многочисленных научно-исследовательских работ в этой области позволит существенным образом повлиять на снижение риска развития неопластических процессов ЖКТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30. doi: 10.3322/caac.21166
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Филиал ФГБУ «НМИЦ Ра-

- диологии» Минздрава России, 2018 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena Filial FGBU «NMITS Radiologii» Minzdrava Rossii, 2018 (In Russ.)].
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107
 4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210
 5. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet.* 2006;368(9531):230-9. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69044-2
 6. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2009;136(2):376-86. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.015
 7. Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(6):539-43. doi: 10.1177/2050640614554154
 8. Rodriguez S, Gaunt TR, Guo Y, et al. Lipids, obesity and gallbladder disease in women: insights from genetic studies using the cardiovascular gene-centric 50K SNP array. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(1):106-12. doi: 10.1038/ejhg.2015.63
 9. Fukuma H, Morshed SA, Watanabe S, et al. Increased expression of cytokines in liver and serum in patients with extrahepatic diseases. *J Gastroenterol.* 1996;31(4):538-45.
 10. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology.* 2012;143(3):550-63. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.009
 11. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
 12. Abbas T, Keaton MA, Dutta A. Genomic instability in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(3):a012914. doi: 10.1101/cshperspect.a012914
 13. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66(1):1-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.07.004
 14. Zang J, Yuan Y, Zhang C, Gao J. Elective laparoscopic cholecystectomy without intraoperative cholangiography: role of preoperative magnetic resonance cholangiopancreatography – a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2016;16(1):45. doi: 10.1186/s12893-016-0159-9
 15. Holzheimer RG, Mannick JA, eds. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001. Accessed July 03, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6880/>
 16. Mahid SS, Jafri NS, Brangers BC, Minor KS, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gallstones. *Arch Surg.* 2009;144(2):180-7. doi: 10.1001/archsurg.2008.543
 17. Sonne DP, Hare KJ, Martens P, et al. Postprandial gut hormone responses and glucose metabolism in cholecystectomized patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(4):G413-419. doi: 10.1152/ajpgi.00435.2012
 18. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:137-74. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712
 19. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med.* 1999;159(22):2647-58.
 20. Chiang JYL. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res.* 2009;50(10):1955-66. doi: 10.1194/jlr.R900010-JLR200
 21. Russell DW, Setchell KD. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry.* 1992;31(20):4737-49.
 22. Ridlon JM, Kang D-J, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006;47(2):241-59. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200
 23. Chiang JYL. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1191-212. doi: 10.1002/cphy.c120023
 24. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16:S4-S14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493
 25. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ. Interaction of Gut Microbiota with Bile Acid Metabolism and its Influence on Disease States. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(1):47-64. doi: 10.1007/s00253-016-8006-6
 26. Chen Y-K, Yeh J-H, Lin C-L, et al. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):923-31. doi: 10.1007/s00535-013-0846-6
 27. Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol.* 2011;85(8):863-71. doi: 10.1007/s00204-011-0648-7
 28. Reddy BS, Wynder EL. Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. *Cancer.* 1977;39(6):2533-9.
 29. Huo X, Juergens S, Zhang X, et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(2):G278-286. doi: 10.1152/ajpgi.00092.2011
 30. Wang X, Sun L, Wang X, et al. Acidified bile acids enhance tumor progression and telomerase activity of gastric cancer in mice dependent on c-Myc expression. *Cancer Med.* 2017;6(4):788-97. doi: 10.1002/cam4.999
 31. Nagathihalli NS, Beesetty Y, Lee W, et al. Novel mechanistic insights into ectodomain shedding of EGFR Ligands Amphiregulin and TGF- α : impact on gastrointestinal cancers driven by secondary bile acids. *Cancer Res.* 2014;74(7):2062-72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2329
 32. Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell.* 2012;21(1):36-51. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.004
 33. Fitzgerald RC, Abdalla S, Onwuegbusi BA, et al. Inflammatory gradient in Barrett's oesophagus: implications for disease complications. *Gut.* 2002;51(3):316-22.
 34. Attili AF, Angelico M, Cantafora A, Alvaro D, Capocaccia L. Bile acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids. *Med Hypotheses.* 1986;19(1):57-69.
 35. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Fahey TJ. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic cancer cell lines. *Carcinogenesis.* 2004;25(3):419-23. doi: 10.1093/carcin/bgh010
 36. Koga S, Kaibara N, Takeda R. Effect of bile acids on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Cancer.* 1982;50(3):543-7.
 37. Zuccato E, Venturi M, Di Leo G, et al. Role of bile acids and metabolic activity of colonic bacteria in increased risk of colon cancer after cholecystectomy. *Dig Dis Sci.* 1993;38(3):514-9.
 38. Perez M-J, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol.* 2009;15(14):1677-89. doi: 10.3748/wjg.15.1677
 39. Lagergren J, Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2011;98(8):1133-7. doi: 10.1002/bjs.7504
 40. Freedman J, Ye W, Näslund E, Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2001;121(3):548-53.
 41. Ge Z, Zhao C, Wang Y, Qian J. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Saudi Med J.* 2012;33(10):1073-9.
 42. Огнерубов Н.А. Желчнокаменная болезнь после хирургического лечения рака желудка: оправдана ли профилактическая холецистэктомия? *Вестник ТГУ.* 2017;22(1):148-54 [Ognerubov NA. Gallstone disease after surgical treatment of gastric cancer: is prophylactic cholecystectomy justified? *Vestnik TGU.* 2017;22(1):148-54 (In Russ.)]. doi: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-148-154
 43. Inoue K, Fuchigami A, Higashide S, et al. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy. A prospective study. *Ann Surg.* 1992;215(1):19-26.
 44. Hauters PP, de Neve de Roden A, Pourbaix A, Aupaix F, Coumans P, Therasse G. Cholelithiasis: a serious complication after total gastrectomy. *Br J Surg.* 1988;75:899-900.
 45. Kobayashi T, Hisanaga M, Kanehiro H, Yamada Y, Ko S, Nakajima Y. Analysis of risks factors for the development of gallstones after gastrectomy. *Br J Surg.* 2005;92:1399-403. doi: 10.1002/bjs.5117
 46. Ichimiya H, Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nakayama F, Kuratsune M. Cancer mortality among patients undergoing cholecystectomy for benign biliary diseases. *Jpn J Cancer Res.* 1986;77(6):579-83.

47. Freedman J, Lagergren J, Bergström R, Näslund E, Nyrén O. Cholecystectomy, peptic ulcer disease and the risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Br J Surg.* 2000;87(8):1087-93. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01459.x
48. Kalima T, Sjöberg J. Bile reflux after cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1981;67:153-6.
49. Kang SH, Kim YH, Roh YH, et al. Gallstone, cholecystectomy and risk of gastric cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017;21(3):131-7. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.3.131
50. Nogueira L, Freedman ND, Engels EA, Warren JL, Castro F, Koshiol J. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am J Epidemiol.* 2014;179(6):731-9. doi: 10.1093/aje/kwt322
51. Hardt PD, Bretz L, Krauss A, et al. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(3):536-9.
52. Gong Y, Li S, Tang Y, et al. Cholelithiasis and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *Cancer Causes Control.* 2014;25(11):1543-51. doi: 10.1007/s10552-014-0458-3
53. Hyvärinen H, Partanen S. Association of cholecystectomy with abdominal cancers. *Hepatogastroenterology.* 1987;34(6):280-4.
54. Smith JP, Solomon TE, Bagheri S, Kramer S. Cholecystokinin stimulates growth of human pancreatic adenocarcinoma SW-1990. *Dig Dis Sci.* 1990;35(11):1377-84.
55. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2012;57(1):69-76. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.022
56. Ioannou GN. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1364-73. doi: 10.1038/ajg.2009.737
57. Guo L, Mao J, Li Y, et al. Cholelithiasis, cholecystectomy and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):834-8. doi: 10.4103/0973-1482.135992
58. Wang Y, Xie L-F, Lin J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of liver cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(2):61-7. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000421
59. Liu Y, He Y, Li T, et al. Risk of primary liver cancer associated with gallstones and cholecystectomy: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e109733. doi: 10.1371/journal.pone.0109733
60. Xiong J, Wang Y, Huang H, et al. Systematic review and meta-analysis: cholecystectomy and the risk of cholangiocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(35):59648-57. doi: 10.18632/oncotarget.19570
61. Medavaram S, Zhang Y. Emerging therapies in advanced hepatocellular carcinoma. *Exp Hematol Oncol.* 2018;7. doi: 10.1186/s40164-018-0109-6
62. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442
63. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5282-94. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5282
64. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1118-27. doi: 10.1056/NEJMra1001683
65. Johansen C, Chow WH, Jørgensen T, Møller M, Engholm G, Olsen JH. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gall stones. *Gut.* 1996;39(3):439-43. doi: 10.1136/gut.39.3.439
66. Tavani A, Rosato V, Di Palma F, et al. History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2173-8. doi: 10.1093/annonc/mdr581
67. Deschner EE, Cohen BI, Raicht RF. Acute and chronic effect of dietary cholic acid on colonic epithelial cell proliferation. *Digestion.* 1981;21(6):290-6. doi: 10.1159/000198579
68. Cohen BI, Raicht RF, Deschner EE, Takahashi M, Sarwal AN, Fazzini E. Effect of cholic acid feeding on N-methyl-N-nitrosourea-induced colon tumors and cell kinetics in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64(3):573-8.
69. Pomare EW, Heaton KW. The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism. *Gut.* 1973;14(10):753-62.
70. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(5):252-8. doi: 10.4253/wjge.v8.i5.252
71. Berkhout M, Roelofs HJM, Friederich P, et al. Ursodeoxycholic acid intervention in patients with familial adenomatous polyposis: a pilot study. *Transl Res.* 2007;150(3):147-9. doi:10.1016/j.trsl.2007.03.009
72. Zhao M-F, Huang P, Ge C-L, Sun T, Ma Z-G, Ye F-F. Conjugated bile acids in gallbladder bile and serum as potential biomarkers for cholesterol polyps and adenomatous polyps. *Int J Biol Markers.* 2016;31(1):e73-79. doi: 10.5301/ijbm.5000173
73. Cheng K, Metry M, Felton J, Shang AC, Drachenberg CB, Xu S, Zhan M, Schumacher J, Guo GL, Polli JE, Raufman JP. Diminished gallbladder filling, increased fecal bile acids, and promotion of colon epithelial cell proliferation and neoplasia in fibroblast growth factor 15-deficient mice. *Oncotarget.* 2018;9(39):25572-85.
74. Flynn C, Montrose DC, Swank DL, Nakanishi M, Ilesley JN, Rosenberg DW. Deoxycholic acid promotes the growth of colonic aberrant crypt foci. *Mol Carcinog.* 2007;46(1):60-70. doi: 10.1002/mc.20253
75. Raufman JP, Dawson PA, Rao A, Drachenberg CB, Heath J, Shang AC, Hu S, Zhan M, Polli JE, Cheng K. Slc10a2-null mice uncover colon cancer-promoting actions of endogenous fecal bile acids. *Carcinogenesis.* 2015;36(10):1193-200. doi: 10.1093/carcin/bgv107
76. Wang W, Wang J, Li J, et al. Cholecystectomy Damages Aging-Associated Intestinal Microbiota Construction. *Front Microbiol.* 2018;9. doi: 10.3389/fmicb.2018.01402
77. Galitskiy M, Khomeriki S, Nikiforov P. Expression of proliferation and apoptosis markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2009;(5):28-32.
78. Zhang Y, Liu H, Li L, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0181852. doi: 10.1371/journal.pone.0181852
79. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1993;105(1):130-41.
80. Xu Y-K, Zhang F-L, Feng T, Li J, Wang Y-H. [Meta-analysis on the correlation of cholecystectomy or cholelithiasis to risk of colorectal cancer in Chinese population]. *Ai Zhong.* 2009;28(7):749-55.
81. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstone disease is associated with rectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):553-64. doi: 10.3109/00365521.2012.660538
82. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(9):2202-9. doi: 10.1007/s00268-012-1646-5

Поступила 06.08.2019