

Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов доказательной
медицины

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.

Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году.

«*Dokazatel'naâ gastroènterologiâ*» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Доказательная гастроэнтерология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство Медиа Сфера:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, В.В. Карасева
Корректоры: А.К. Балихина,
Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
84557 — для индивидуальных подписчиков
84558 — для предприятий и организаций

Подписано в печать
Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.
Усл. печ. л.
Заказ И432
Отпечатано в ООО «ПОЛИПРЕСС»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 5

4. 2016

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор Е.Л. Никонов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь К.В. Пюрвеева, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Г. Автандилов, д.м.н., проф.
Б.Н. Башанкаев
А.А. Будзинский, к.м.н.
С.А. Булгаков, д.м.н., проф.
В.В. Власов, д.м.н., проф.
Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц.
Н.И. Громова, д.м.н.
К.Г. Гуревич, д.м.н., проф. РАН
И.А. Егорова, к.м.н.
И.О. Иваников, д.м.н., проф.
Т. Ито, проф. (Япония)
С.В. Кашин, к.м.н., доц.
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф.
М.А. Ливзан, д.м.н., проф.
И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН
И.А. Морозов, д.м.н., проф.
А.М. Нечипай, д.м.н., проф.
М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.
А. Репичи, проф. (Италия)
Л.М. Рошаль, д.м.н., проф.
В.Г. Румянцев, д.м.н., проф.
А.В. Фарбер, к.м.н.
А.В. Чжао, д.м.н., проф.
А.П. Эттингер, д.м.н., проф.
Н.Д. Ющук, д.м.н., проф., акад. РАН
Э.П. Яковенко, д.м.н., проф.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Веселов В.В., Майновская О.А., Меркулова Е.С., Веселов Вл.В.
Зубчатые аденомы толстой кишки: диагностика и лечение

Бурдюков М.С., Давыдов М.И., Юричев И.Н., Нечипай А.М., Исакова М.Е., Долгушин Б.И.

Блокада с последующим нейролизисом чревного сплетения при хроническом болевом синдроме в верхнем этаже брюшной полости: эффективность и факторы, влияющие на нее

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Веселов В.В.

Зубчатые образования толстой кишки

Байдарова М.Д., Тупикин К.А., Андрейцева О.И.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия: современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения

ОБМЕН ОПЫТОМ

Вьючнова Е.С., Юренев Г.Л., Миронова Е.М.

Применение ингибиторов протонной помпы у беременных: показания и выбор

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Касьмова О.А., Кореньков В.В.

В-крупноклеточная лимфома с поражением печени и поджелудочной железы

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS:

3 *Veselov V.V., Mainovskaya O.A., Merkulova E.S., Veselov V.I.V.*
Serrated adenomas of the colon: diagnostics and treatment

15 *Burdyukov M.S., Davydov M.I., Yurichev I.N., Nechipai A.M., Isakova M.E., Dolgushin B.I.*

The factors influencing dynamics of pain syndrome and the method for the assessment of the effectiveness of the coeliac plexus block with subsequent neurolysis in the patients presenting with chronic upper abdominal pain syndrome

REVIEWS OF THE LITERATURE:

27 *Veselov V.V.*
Serrated lesions of the colon

36 *Baydarova M.D., Tupikin K.A., Andreytseva O.I.*
Hereditary hemorrhagic teleangiectasia: the topical problems of diagnostics and surgical treatment

EXCHANGE OF EXPERIENCE:

44 *V'yuchnova E.S., Yurenev G.L., Mironova E.M.*
The application of proton pump inhibitors during pregnancy: the choice and indications for use

A CLINICAL CASE

49 *Kasymova O.A., Koren'kov V.V.*
Large B-cell lymphoma involving the liver and the pancreas

54 Instructions to authors

doi: 10.17116/dokgastro2016543-14

Зубчатые аденомы толстой кишки: диагностика и лечение

В.В. ВЕСЕЛОВ¹, О.А. МАЙНОВСКАЯ¹, Е.С. МЕРКУЛОВА¹, ВЛ.В. ВЕСЕЛОВ²

¹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Цель — улучшение диагностики и оптимизация выбора тактики клинического ведения пациентов с плоскими зубчатыми новообразованиями толстой кишки посредством комплекса современных эндоскопических уточняющих технологий. **Материал и методы.** В 2013—2014 гг. в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России было выполнено 1860 эндоскопических вмешательств по удалению эпителиальных новообразований (удалено 4696 новообразований различной формы и величины у 1815 пациентов) из разных отделов толстой кишки. На этапе эндоскопической диагностики эпителиальных новообразований толстой кишки, предшествующем их удалению, использовались видеоэндоскопы с высокой четкостью изображения. Осмотр производился как в белом свете, так и в узком спектре света (режимы NBI и i-Scan), применялась хромоэндоскопия, а в отдельных случаях — шиповая биопсия. В дальнейшем, после морфологического исследования удаленных образований, оценивалась диагностическая эффективность осмотра в белом свете и с использованием специальных визуализирующих технологий. **Результаты.** Было извлечено и направлено для морфологического исследования 1451 (31% от общего числа удаленных) новообразование: 77,5% имели строение аденоматозных, а 6% — гиперпластических полипов, 7,5% — зубчатых неоплазий, 9% были иного строения. Представительство зубчатых неоплазий составило 7,5%, что продемонстрировало значительную частоту существования таких опухолей толстой кишки в популяции. **Заключение.** Ведущая роль в обнаружении, уточняющей диагностике и лечении больных с плоскими новообразованиями толстой кишки принадлежит видеоколоноскопии с использованием современных визуализирующих технологий. Точность дифференциальной диагностики схожих по визуальной эндоскопической картине «сидячих» зубчатых неоплазий и гиперпластических полипов, влияющая на особенности тактики лечения, обеспечивается знанием характерной эндоскопической семиотики и опытом использования современных визуализирующих технологий.

Ключевые слова: колоноскопия, зубчатые неоплазии, гиперпластические полипы, дифференциальный диагноз.

Serrated adenomas of the colon: diagnostics and treatment

V.V. VESELOV¹, O.A. MAINOVSKAYA¹, E.S. MERKULOVA¹, VL.V. VESELOV²

¹Federal state budgetary institution «A.N. Ryzhikh State Research Centre of Coloproctology», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²Federal state budgetary educational institution «Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. The objective of the present study was to improve diagnostics and optimize the choice of the strategy for the treatment of the patients presenting with flat serrated neoplasms of the colon with the use of the combination of the modern clarifying endoscopic technologies. **Materials and methods.** A total of 1860 endoscopic interventions for the removal of epithelial neoplasms were performed in the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery, A.N. Ryzhikh State Research Centre of Coloproctology, Ministry of Health of the Russian Federation, during the period between 2013 and 2014. As many as 4860 neoplastic lesions of various size and shape were excised from different segments of the colon in 1815 patients. The high-definition videoendoscopes were used at the stage of endoscopic diagnostics of epithelial neoplasms preceding their extirpation. The examination was carried out in both white light and in the narrow light spectrum (i.e. in the NBI and i-Scan regimens). In addition, chromoendoscopy and sometimes punch biopsy were used. The morphological investigation of the removed neoplasms was followed by the evaluation of the diagnostic effectiveness of the examination in the white light and with the application of various visualizing technologies. **Results.** A total of 1451 neoplastic structures (31% of their total number) were removed and referred for the morphological study. 77.5% of the neoplasms thus obtained were adenomatous polyps, 6% hyperplastic polyps, 7.5% serrated neoplasms, and 9% had a different structure. The relatively frequent occurrence of serrated neoplasms amounting to 7.5% suggests the high prevalence of such colonic tumours in the general population. **Conclusion.** Videocolonoscopy with the use of the modern visualizing technologies provides the most efficient tool for clarifying diagnostics and treatment of the flat colonic neoplasms. The accuracy of differential diagnostics between “sessile” serrated neoplasms and hyperplastic polyps of a similar endoscopic visual appearance is of primary importance for the choice of the surgical strategy and depends on the knowledge of characteristic endoscopic semiotics and the experience with the application of the modern visualizing technologies.

Keywords: colonoscopy, serrated neoplasms, hyperplastic polyps, differential diagnostics.

В структуре смертности от злокачественных опухолей колоректальный рак занимает третье место. В настоящее время рост заболеваемости отмечается в странах, где исторически смертность была

ниже, например в Российской Федерации [1], а там, где заболеваемость была высокой, наоборот, отмечается ее стабилизация (Западная Европа) или снижение (США, Канада). Вероятно, это является след-

ствием внедрения скрининговых программ, выявления и своевременного лечения предраковых состояний толстой кишки [2].

Различают два макроскопических типа эпителиальных новообразований толстой кишки — полиповидные и непалиповидные. Их морфологическое строение, размеры, форма основания определяют тактику клинического ведения пациентов. Актуальные классификации подразделяют эпителиальные новообразования толстой кишки на несколько морфологических типов: гиперпластические, аденоматозные с различной степенью выраженности диспластических изменений эпителия и рак. Первые, не несущие в себе или имеющие очень низкий злокачественный потенциал, подлежат динамическому наблюдению, остальные, характеризующиеся высокой склонностью к злокачественной трансформации или уже трансформировавшиеся в злокачественную опухоль, подлежат удалению тем или иным (эндоскопическим в разных вариантах или хирургическим) способом.

Впервые описанные в 1970 г. Н. Goldman, S. Ming и D. Nickock так называемые «зубчатые аденомы» длительное время, а в подавляющем большинстве регионов России и по сей день, у морфологов ассоциируются с гиперпластическими полипами, вследствие чего удалению не подлежат [3].

Частота встречаемости зубчатых аденом в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 0,6 до 1,8% [4]. Истинную частоту встречаемости зубчатых аденом оценить достаточно сложно. Это связано с объективными трудностями эндоскопической и морфологической дифференциальной диагностики этих новообразований от гиперпластических полипов.

До обнаружения и описания феномена зубчатых неоплазий существовала единая концепция механизма развития колоректального рака путем трансформации аденомы: «аденома→карцинома». В 1983 г. J. Jass, не отвергая это устоявшееся представление, предложил революционную концепцию, обосновывающую иной механизм колоректального канцерогенеза путем трансформации гиперпластических полипов: «гиперплазия→карцинома» [5]. Изучение молекулярного механизма трансформации зубчатого полипа в рак позволило отойти от абсолютизации концепции «аденома→рак», сделав предположение, что зубчатый полип являет собой альтернативный «зубчатый механизм трансформации в рак» [6]. Встречаемость дисплазии тяжелой степени или фокусов внутрислизистого рака в зубчатых аденомах колеблется, по данным разных исследователей, от 4 до 37% [7]. Зубчатые аденокарциномы составляют около 7,5% из всех колоректальных раков и 17,5% от

числа карцином, расположенных в проксимальных отделах толстой кишки [8].

Все вышеизложенное изменило отношение специалистов к зубчатым неоплазиям, подлежащим, в отличие от гиперпластических полипов, не динамическому наблюдению, а исключительно удалению, и заставило врачей эндоскопистов и морфологов выделять их из группы гиперпластических полипов. Зубчатые неоплазии представлены двумя разными типами: «сидячая» зубчатая аденома (sessile serrated adenoma) и традиционная зубчатая аденома (traditional serrated adenoma).

«Сидячая» зубчатая аденома (SSA), описанная E. Torlakovic и соавт. в 2003 г., — наиболее распространенный тип зубчатых новообразований [9]. С учетом особенностей морфологического строения она занимает промежуточное положение между «традиционной» зубчатой аденомой (TSA) и обычным гиперпластическим полипом. SSA признана в качестве прекурсора дисплазии в развитии аденокарциномы и считается наиболее агрессивным (в смысле злокачественных потенциалов) поражением среди всех зубчатых новообразований [10]. Традиционные зубчатые аденомы (TSA) тоже неоднородны по морфологическому строению и могут обладать как низкой, так и высокой склонностью к развитию эпителиальной дисплазии, но встречаются достаточно редко и составляют менее 1% всех полиповидных новообразований толстой кишки [11].

Макроскопически SSA чаще всего плоские, локализируются в правых отделах толстой кишки, по визуальным признакам имеют завидное сходство с гиперпластическими полипами, поэтому сложны для визуальной эндоскопической идентификации [12]. В отличие от SSA, «традиционные» зубчатые аденомы, как правило, обладают в разной степени выраженной ножкой, локализируются преимущественно в левых отделах толстой кишки, по визуальной эндоскопической картине напоминают аденоматозные полипы. Определенные диагностические затруднения зубчатые неоплазии доставляют морфологам, так как имеют схожие с «представителями» различных групп эпителиальных новообразований морфологические характеристики, тем не менее, существует устоявшееся мнение, что идентификация эпителиального образования как зубчатой неоплазии возможна исключительно на основании морфологической оценки колонобиоптатов или операционного материала [13].

Заболеваемость и смертность от колоректального рака до сих пор значительная. В какой-то степени это может быть связано с несовершенной диагностикой обладающих высоким злокачественным потенциалом плоских эпителиальных новообразований толстой и прямой кишок, каковыми в боль-

Таблица 1. Локализация и размеры удаленных при колоноскопии новообразований толстой кишки

Размеры	Локализация			Всего, <i>n</i> (%)
	правые отделы, <i>n</i>	левые отделы, <i>n</i>	прямая кишка, <i>n</i>	
До 1,0 см	1108	1533	744	3385 (72)
1,1—2,0 см	251	473	193	917 (19)
Более 2,0 см	100	220	74	394 (9)
Итого, <i>n</i> (%)	1459 (31)	2226 (47)	1011 (22)	4696 (100)

Таблица 2. Морфологическое строение и локализация извлеченных полипов толстой кишки

Гистологическое строение	Локализация			Всего, <i>n</i> (%)
	правые отделы, <i>n</i>	левые отделы, <i>n</i>	прямая кишка, <i>n</i>	
Гиперпластические полипы	15	38	40	89 (6,0)
Зубчатые аденомы	63	33	12	108 (7,5)
Аденоматозные полипы	223	633	272	1128 (77,5)
Прочие	20	57	49	126 (9,0)
Итого, <i>n</i> (%)	321 (22,2)	761 (52,4)	369 (25,4)	1451 (100)

шинстве случаев являются сидячие зубчатые аденомы, недопониманием их клинико-эндоскопических и морфологических характеристик, а также отсутствием определенности в отношении рациональной тактики клинического ведения пациентов с данной патологией.

В диагностике зубчатых новообразований толстой кишки приоритетная роль отведена колоноскопии. Использование современных видеоэндоскопов высокой четкости изображения, применение технологий узкоспектральной, увеличительной и хромоэндоскопии в сочетании с надлежащей подготовкой кишечника к эндоскопическому исследованию должно способствовать повышению качества уточняющей диагностики различных патологических состояний толстой кишки в целом и зубчатых неоплазий в частности [14].

Материал и методы

В 2013—2014 гг. в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (ныне отделение является 2-й клинической базой кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России) было выполнено 1860 эндоскопических вмешательств по удалению эпителиальных новообразований толстой кишки у 1815 пациентов (917 мужчин и 898 женщин в возрасте от 23 до 82 лет). Во время этих вмешательств было удалено в общей сложности 4696 новообразований различной анатомической формы и величины (табл. 1). Большинство ($n=3385$; 78,1%) удаленных образований были небольшими (0,3—1,0 см), размеры 1311 (21,9%) превышали 1,0 см (394 из числа последних были

больше 2,0 см). Из правых отделов ободочной кишки удалены 1459 (31%) полипов, из левых отделов — 2226 (47%), из прямой кишки — 1011 (22%).

После удаления были извлечены и направлены для морфологического исследования 1451 новообразование (31% от общего числа удаленных): 1128 (77,5%) имели строение аденоматозных, 89 (6%) — гиперпластических полипов, 108 (7,5%) — зубчатых неоплазий, 126 (9%) образований имели иное строение (табл. 2).

Таким образом, представительство зубчатых неоплазий в нашем клиническом материале (7,5%) продемонстрировало значительную частоту существования подобных новообразований толстой кишки в популяции.

На предшествующем удалению новообразований этапе эндоскопической диагностики эпителиальных новообразований толстой кишки использовались видеоэндоскопы с высокой четкостью изображения. Осмотр производился как в обычном режиме (в белом свете), так и в узком спектре света (режимы NBI и i-Scan), применялась хромоэндоскопия и, в отдельных случаях, щипцовая биопсия.

Предыдущий опыт уточняющей диагностики и эндоскопического лечения больных с плоскими новообразованиями толстой кишки позволил нам изменить свое отношение к ранее широко выполняемой щипцовой биопсии плоских новообразований: мы перестали быть сторонниками последней, особенно в тех случаях, когда обнаруженные плоские новообразования подлежат эндоскопическому удалению. Технология эндоскопического удаления неоплазий такого типа предполагает предварительное создание (путем инъекции) в подслизистом слое под новообразованием жидкостной «подушки», обеспечивающей безопасность выполнения резекционного вмешательства. После щипцовой биопсии пло-

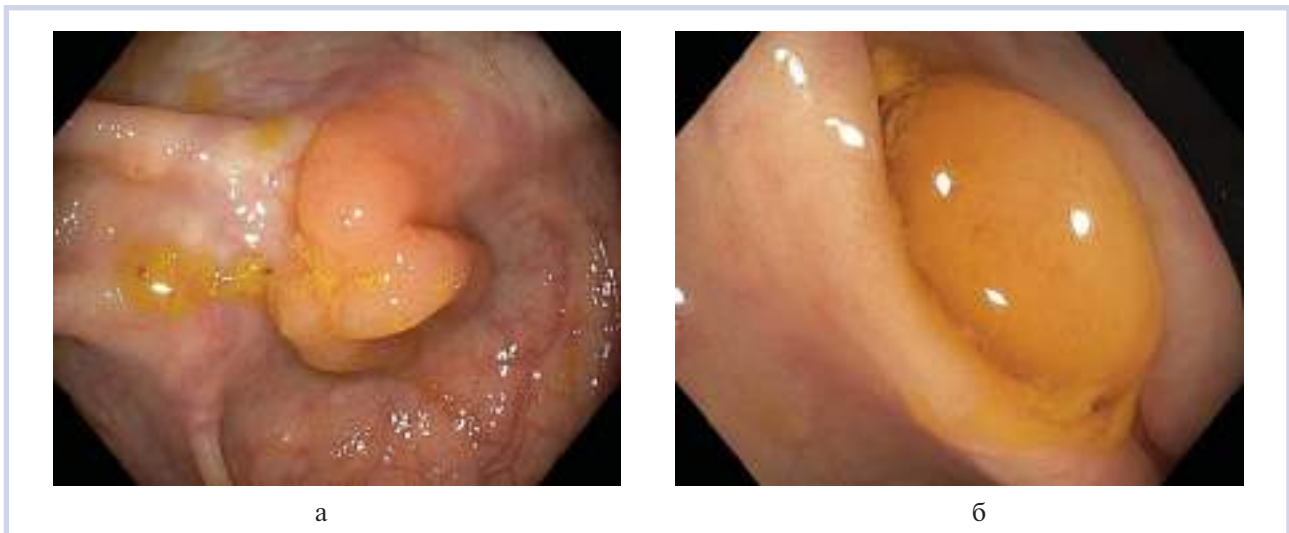


Рис. 1. «Сидячие» зубчатые образования слепой кишки (а) и восходящей кишки (б).

ских эпителиальных образований развивается распространяющийся на подслизистый слой стенки кишки и ограничивающий возможность их безопасного эндоскопического удаления фиброз тканей. В результате вновь образованная фиброзная ткань препятствует созданию защитной жидкостной «подушки» и приподниманию плоского образования над подлежащими тканями. Полное, а не фрагментарное (как при щипцовой биопсии), иссечение плоского новообразования в пределах неизменных тканей рассматривается нами на этом этапе не как метод эндоскопического лечения, а как способ «тотальной» биопсии, по результату которой возможно планирование рациональной тактики лечения. Морфологическое исследование полностью удаленного новообразования позволяет морфологам выражать объективное суждение по результатам исследования всего объема ткани новообразования и оптимизировать диагностический вывод. В случаях же исследования образцов ткани, полученных путем щипцовой биопсии, результат морфологического исследования отображает лишь морфологические особенности исследованных фрагментов, а не новообразования в целом. Преимущества «тотальной» биопсии перед щипцовой заключаются в следующем.

1. Отсутствие морфологических признаков злокачественности и свидетельств принадлежности образования предраковому состоянию слизистой оболочки. Наличие «негативных» краев резекции позволяют рассматривать выполненное с целью тотальной биопсии удаление новообразования в качестве адекватного способа лечения пациента, а клинический случай — в качестве завершенного.

2. Наличие морфологических признаков предраковых изменений при исследовании всего объема

ткани новообразования при «негативных» краях резекции слизистой свидетельствует об адекватно выполненном эндоскопическом удалении последнего, адекватно реализованном способе вторичной профилактики рака толстой кишки; в дальнейшем осуществляется динамическое наблюдение за больным.

3. В случаях «положительных» краев резекции при морфологической картине рака или предраковых изменений в ткани удаленного плоского новообразования, выполненное эндоскопическое вмешательство продолжает рассматриваться лишь как способ тотальной биопсии, а тактика клинического ведения вырабатывается индивидуально с учетом особенностей конкретного клинического наблюдения.

Для того, чтобы мотивы невыполнения щипцовой биопсии были понятными и не вызывали двойного толкования у всех исполнителей лечебно-диагностического алгоритма, протокол эндоскопического исследования завершается соответствующим дополнением: «...щипцовая биопсия плоского новообразования не выполнялась намеренно, чтобы не усложнить условия для его последующего полного эндоскопического удаления с целью «тотальной» биопсии».

При эндоскопическом исследовании в белом свете сидячие зубчатые аденомы как правило представляют собой плоские или слегка приподнятые образования, правильной или неправильной овальной формы, зачастую покрытые слизью желтоватого цвета, окаймленные венчиком кишечного содержания, после отмывания которого обнаруживается ровный либо фестончатый край неоплазии (рис. 1).

Важным условием качественной эндоскопической диагностики новообразований толстой кишки

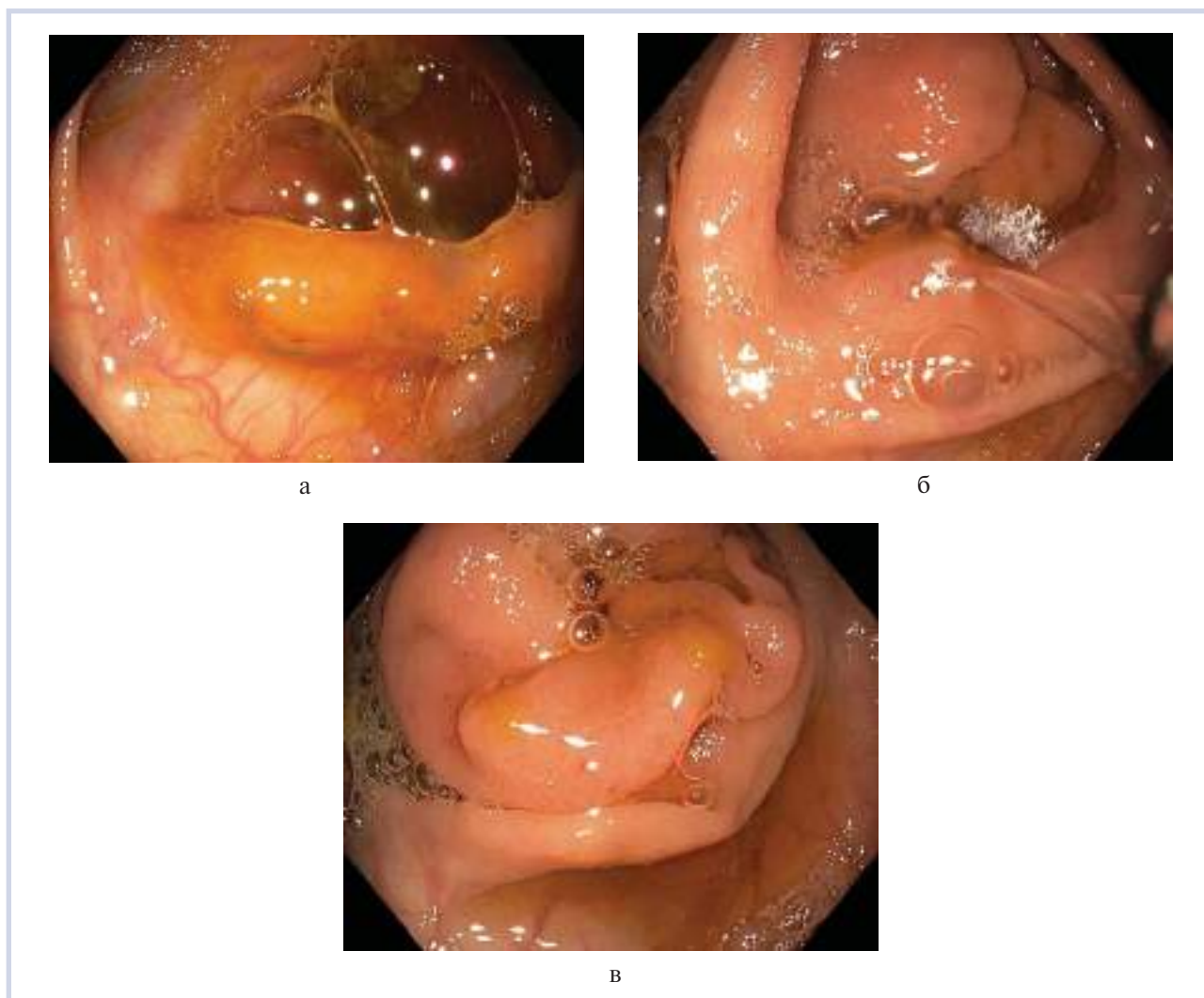


Рис. 2. «Сидячее» зубчатое образование правого изгиба ободочной кишки, выявленное после отмыывания пятна слизи.

а — до отмыывания; б — в процессе отмыывания; в — после отмыывания.

является хорошая подготовка кишечника к исследованию, так как любое плотное или жидкое содержимое, находящееся на поверхности слизистой оболочки толстой кишки, может скрывать мелкие неполиповидные поражения. Надежным способом контроля подобных артефактов во время колоноскопии является струйное отмыывание поверхности слизистой оболочки водой с помощью специальной помпы и последующая тщательная аспирация промывной жидкости (рис. 2).

Главной целью, позволяющей распознавать плоские, в том числе и сидячие, зубчатые новообразования в условиях стандартной эндоскопической визуализации (исследование в белом свете без использования специальных технологий обработки эндоскопического изображения и без хромокопии), является выявление участков слизистой оболочки толстой кишки с аномальным строением поверхности по наличию любого из перечисленных

элементов, либо их сочетаний: явной приподнятости или депрессии, изменения цвета слизистой оболочки, обрыва сети поверхностных капилляров, слизи на поверхности и окаймляющего измененный участок венчика кишечного содержимого. Любое небольшое «пятно» с обрывом сети капилляров, замеченное на расстоянии, при ближайшем рассмотрении может оказаться сидячей зубчатой аденомой (рис. 3).

«Традиционные» зубчатые аденомы (TSA), в отличие от «сидячих» (SSA), не плоские, а полиповидные образования на узких основаниях или на ножке, с крупно-дольчатой структурой поверхности, ветвящиеся, ярко-розового цвета, обладающие внешним сходством с аденоматозными или ювенильными полипами, но, в отличие от последних (не покрытых слизью) и от покрытых вязкой желтой слизью SSA, обильно покрыты светлой слизью (рис. 4).



Рис. 3. Плоские «сияющие» зубчатые аденомы, выявленные по обрыву сети капилляров.

а — диаметром 0,8 см; б — диаметром 2,5 см.

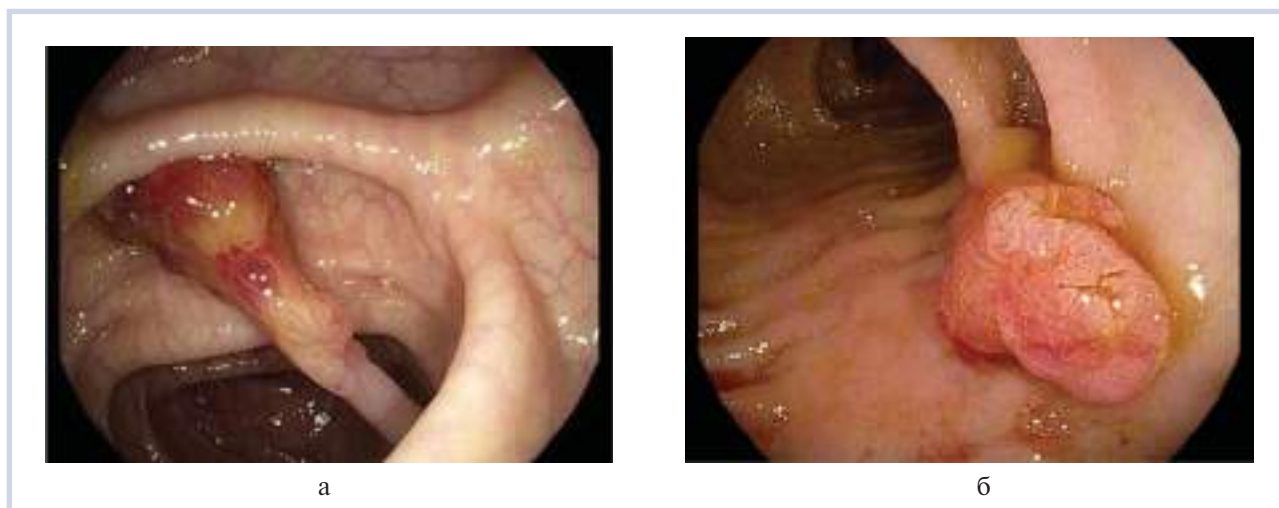


Рис. 4. Традиционные зубчатые аденомы сигмовидной кишки.

а — похожая на ювенильный полип; б — похожая на аденоматозный полип.

Результаты

В общей сложности в течение 2-летнего исследования у 123 (6,8%) пациентов были выявлены и получили морфологическое подтверждение 142 зубчатые аденомы. Принадлежность каждого из этих новообразований зубчатым аденомам была подтверждена данными щипцовой биопсии — в 34 (23,9%) из 142; результатами гистологического исследования удаленных и извлеченных новообразований — в 108 (76,1%) наблюдениях. К непוליповидным (плоским или уплощенным) образованиям было отнесено 95 (67%) из 142 неоплазий, 47 (33%) — к полиповидным, более чем на 4 мм возвы-

шающимся над уровнем окружающей слизистой оболочки, имеющим широкое основание ($n=29$), узкое основание ($n=12$) или ножку ($n=6$).

В правых отделах ободочной кишки были выявлены 87 (61,2%) из 142, в том числе 67 плоских и 20 полиповидных зубчатых новообразований, в левых отделах — 43 (30,3%), в том числе 24 и 19 плоских и полиповидных новообразований соответственно, в прямой кишке — 12 (8,5%), в том числе 4 и 8 соответственно.

Таким образом, для зубчатых аденом наиболее характерны уплощенная форма, преимущественная локализация в правых отделах толстой кишки (табл. 3).

Таблица 3. Анатомическая форма и локализация зубчатых аденом

Анатомическая форма	Локализация			Всего, <i>n</i> (%)
	правые отделы, <i>n</i>	левые отделы, <i>n</i>	прямая кишка, <i>n</i>	
Уплощенная	67	24	4	95 (67)
Полиповидная	20	19	8	47 (33)
Итого, <i>n</i> (%)	87 (61)	43 (30)	12 (9)	142 (100)

Таблица 4. Анатомическая форма и размеры зубчатых аденом

Анатомическая форма	Размеры, см			Всего, <i>n</i> (%)
	0,5–1,0, <i>n</i>	1,1–2,0, <i>n</i>	>2,0, <i>n</i>	
Неполиповидная	40	43	13	95 (66,9)
Полиповидная	21	13	12	47 (33,1)
Итого, <i>n</i> (%)	61 (43)	56 (39,4)	25 (17,6)	142 (100)

Таблица 5. Анатомическая форма зубчатых аденом и эпителиальная дисплазия

Анатомическая форма	Степень выраженности дисплазии				Всего, <i>n</i> (%)
	отсутствует или слабая, <i>n</i>	умеренная, <i>n</i>	тяжелая, <i>n</i>	<i>carcinoma in situ</i> , <i>n</i>	
Неполиповидная	54	39	2	-	95 (66,9)
Полиповидная	18	22	2	5	47 (33,1)
Итого, <i>n</i> (%)	72 (50,7)	61 (43)	4 (2,8)	5 (3,5)	142 (100)

Таблица 6. Размеры зубчатых аденом и эпителиальная дисплазия

Размер, см	Степень выраженности дисплазии				Всего, <i>n</i> (%)
	отсутствует или слабая, <i>n</i>	умеренная, <i>n</i>	тяжелая, <i>n</i>	<i>carcinoma in situ</i> , <i>n</i>	
0,5–1,0	37	24	—	—	61 (43)
1,1–2,0	27	27	1	1	56 (39,4)
>2,0	8	10	3	4	25 (17,6)
Итого, <i>n</i> (%)	72 (50,7)	61 (43)	4 (2,8)	5 (3,5)	142 (100)

Большинство зубчатых 117 (82,4%) аденом имели небольшие размеры:

- а) менее 1,0 см — 61 (43%) новообразование (в том числе 40 уплощенных и 21 полиповидное);
- б) от 1,1 до 2,0 см — 56 (39,4%) новообразований (в том числе 43 и 13 соответственно).

Размеры лишь 25 (17,6%) зубчатых аденом превышали 2,0 см (13 уплощенных и 12 полиповидных) (табл. 4).

При морфологическом исследовании биоптатов, полученных путем щипцовой биопсии, и ткани полностью удаленных с целью тотальной биопсии образований, 6 (4,2%) из 144 новообразований трактовались как «традиционные зубчатые аденомы», 136 (95,8%) — как «сидячие зубчатые аденомы» без или с дисплазией эпителия желез, которая в подавляющем числе наблюдений была небольшой или умеренной. Дисплазия тяжелой степени выявлена только в 9 (6,5%) образованиях, в том числе в 5 из них — с фокусами внутрислизистого рака.

При морфологическом исследовании 95 уплощенных зубчатых аденом тяжелая дисплазия эпителия обнаружена лишь в 2 (2%) новообразованиях,

тогда как среди 47 возвышающихся — в 7 (15%). При этом в 5 из 7 возвышающихся зубчатых аденом с тяжелой дисплазией эпителия были обнаружены фокусы «*carcinoma in situ*» (табл. 5).

Тяжелая дисплазия эпителия:

- 1) не выявлена ни в одной из 61 зубчатой аденомы размерами менее 1,0 см;
- 2) выявлена в 2 (3,5%) из 56 зубчатых аденом размерами 1,1–2,0 см и в 7 (28%) из 25 зубчатых аденом размерами более 2,0 см (табл. 6).

Таким образом, частота выявления тяжелой дисплазии или внутрислизистого рака в зубчатых аденомах, по нашим данным, составила 6,5%, значительно возрастая (до 28%) в новообразованиях возвышающейся формы, размеры которых превышают 2,0 см.

У 2 больных с тяжелой дисплазией эпителия зубчатых аденом выполнены лапароскопические резекции соответствующего сегмента ободочной кишки с новообразованием, 24 пациента отказались от предложенной им полипэктомии, еще у 97 больных — при колоноскопии были удалены 116 зубчатых новообразований. Подавляющее большинство — 107

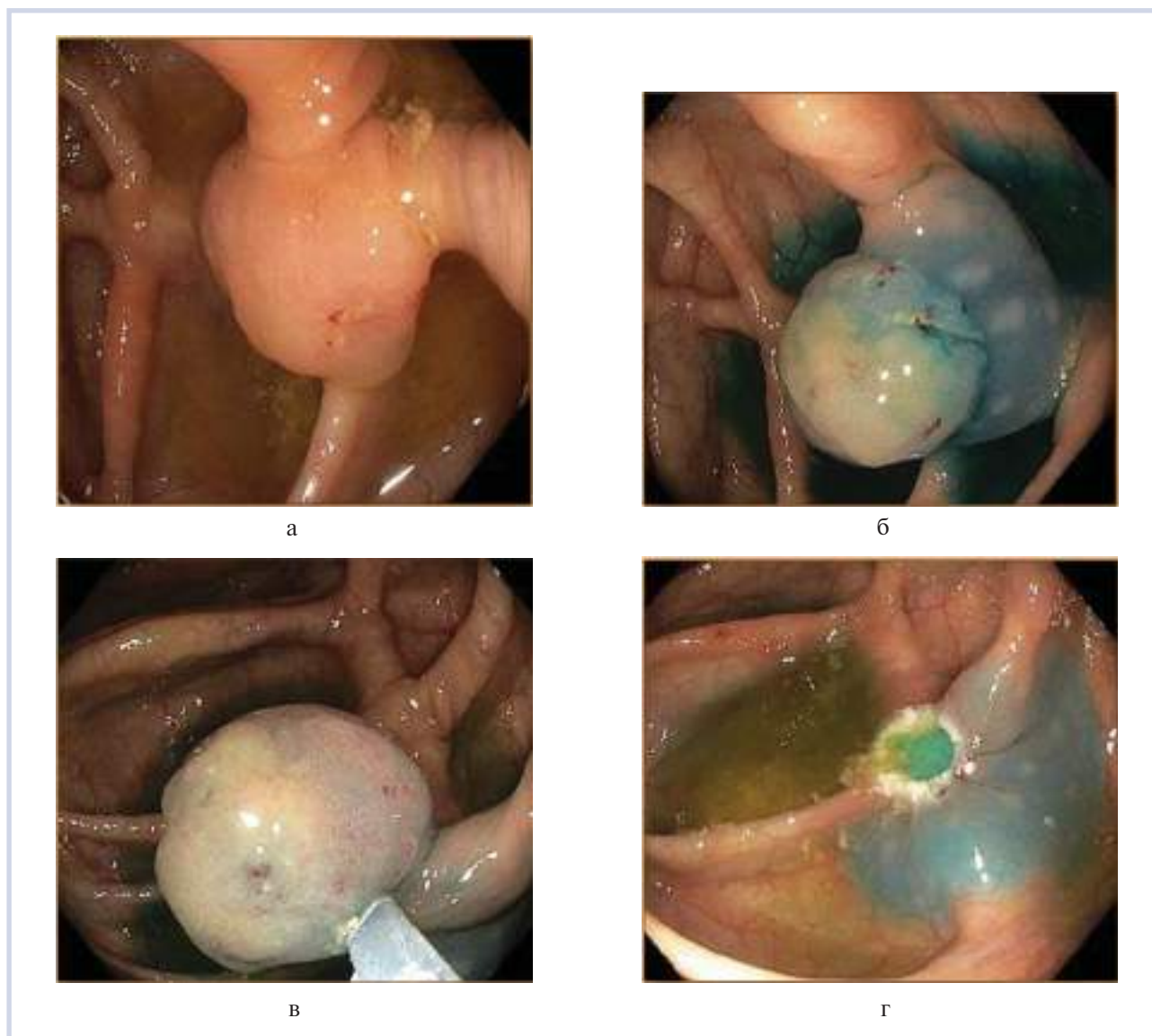


Рис. 5. Удаление «сидячей» зубчатой аденомы уплощенной формы диаметром 1,0 см методикой одномоментной петлевой электроэксцизии.

а — до удаления; б — после подслизистой инъекции; в — петлевая электроэксцизия; г — раневая поверхность после удаления.

(75,4%) из 142 зубчатых аденом — были удалены единым блоком, в том числе 26 — с использованием методики одномоментной петлевой электроэксцизии (рис. 5, 6), 81 — с использованием методики одномоментной петлевой мукозэктомии после предварительного введения в подслизистый слой раствора Гелофузина, подкрашенного индигокармином или метиленовым синим (рис. 7). Путем фрагментарной мукозэктомии полностью удалены посредством колоноскопа 8 возвышающихся зубчатых образований, 7 из которых были диаметром более 2,0 см и на широком основании. В одном случае для удаления мелкой зубчатой аденомы диаметром 0,5 см была применена аргоно-плазменная коагуляция.

После удаления образований по методике одномоментной или фрагментарной мукозэктомии размеры образующейся раневой поверхности могут превышать площадь основания неоплазий, так как резецируемый участок включает в себя краевой ободок визуально неизменной слизистой оболочки вокруг удаляемого новообразования для гарантированного обеспечения радикализма оперативного вмешательства. В большинстве случаев эндоскопическое резекционное вмешательство удается завершить сведением краев раневой поверхности путем их клипирования.

Эндоскопическое удаление зубчатых аденом осложнилось развитием кровотечений непосредствен-

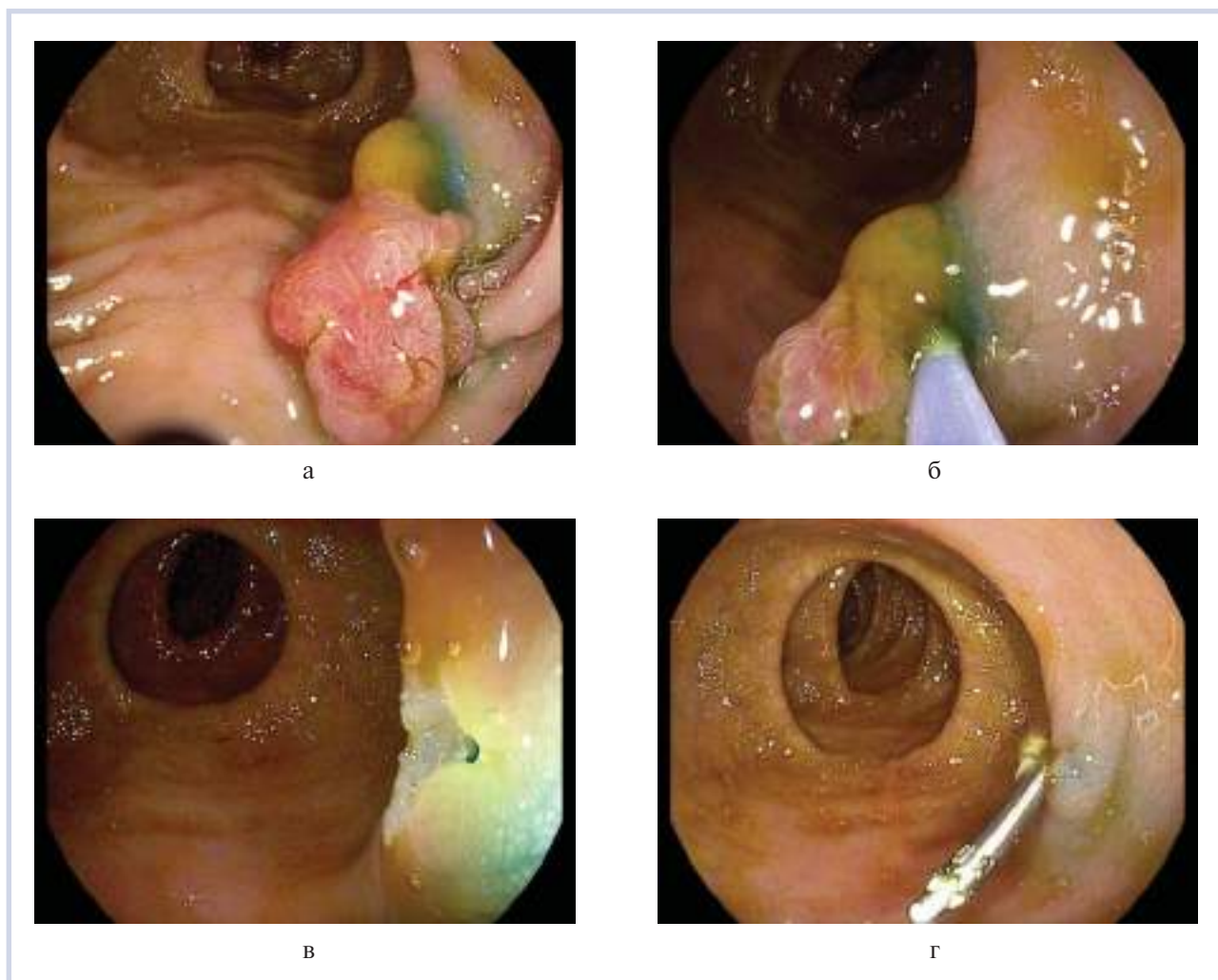


Рис. 6. Удаление традиционной зубчатой аденомы на короткой ножке методикой одномоментной петлевой электроэксцизии.

а — после подслизистой инъекции; б — петлевая электроэксцизия; в — раневая поверхность после удаления; г — клипирование раневой поверхности.

но в ходе операции у 4 больных, а в отдаленном периоде (отсроченные кровотечения) — у 2 пациентов. Все кровотечения были своевременно выявлены и успешно остановлены эндоскопическим способом: клипированием или аргоно-плазменной коагуляцией (рис. 8). Перфораций толстой кишки в этих наблюдениях не было.

Заключение

1. Зубчатые аденомы, составившие в нашем клиническом материале 7,5% от числа выявленных плоских и полиповидных новообразований толстой кишки, представляются перспективным объектом для дальнейшего изучения, так как в отличие от схожих с ними и трудно отличимых от них гиперпластических полипов подлежат эндоскопическому

удалению из-за риска злокачественной трансформации.

2. Частота выявления тяжелой дисплазии или внутрислизистого рака в зубчатых аденомах толстой кишки прямо коррелирует с размерами и формой новообразований: обнаруживаясь, по нашим данным, в 6,5% зубчатых новообразований, она значительно (до 28%) возрастает в опухолях возвышающейся полиповидной формы размерами более 2,0 см.

3. Ведущая роль в обнаружении, уточняющей диагностике и лечении больных с плоскими новообразованиями толстой кишки принадлежит видеокolonоскопии с использованием современных визуализирующих технологий. Точность дифференциальной диагностики схожих по визуальной эндоскопической картине «сидячих» зубчатых неоплазий и

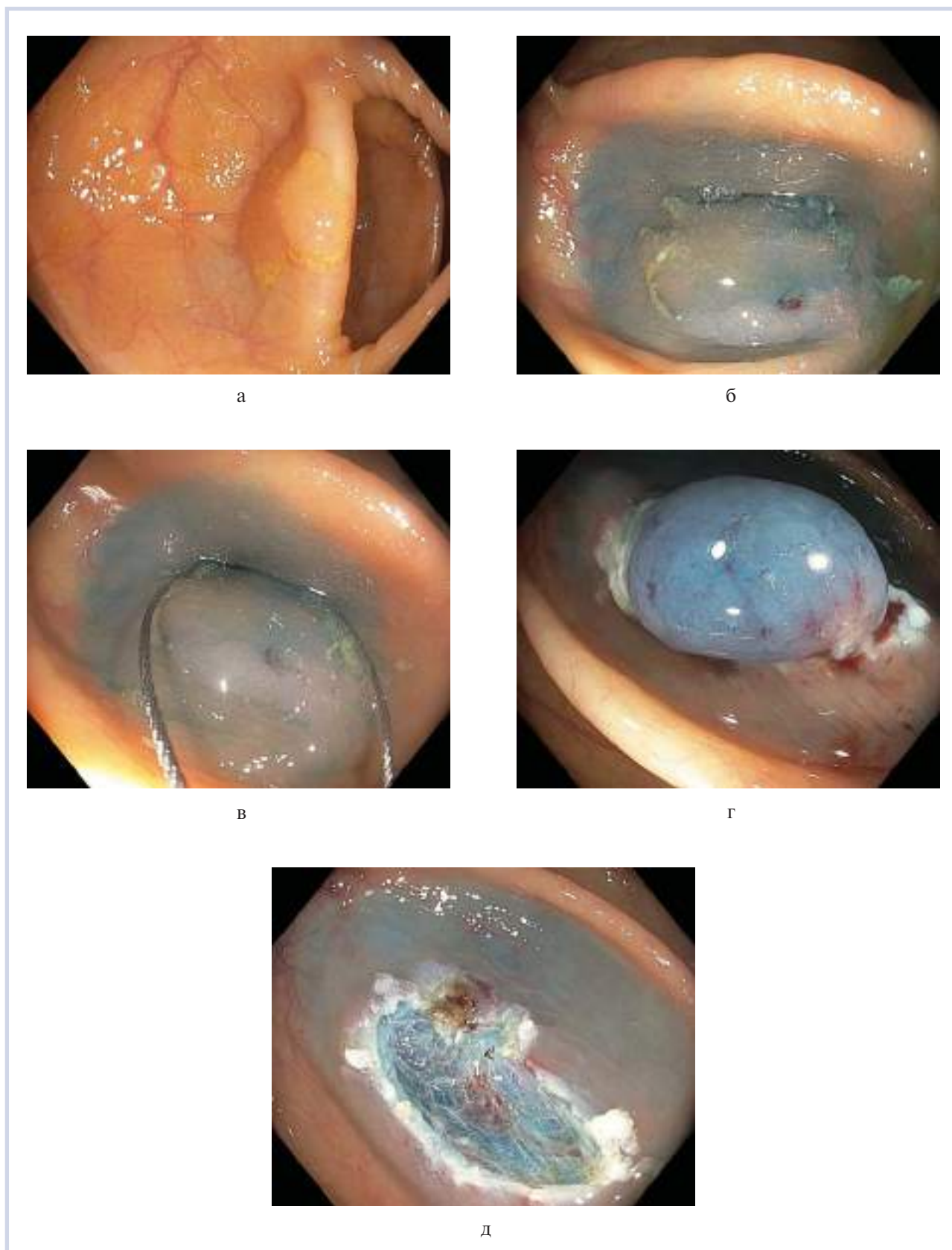


Рис. 7. Удаление плоской «сияющей» зубчатой аденомы диаметром 1,5 см методикой одномоментной петлевой мукозэктомии.

а — до удаления; б — после подслизистой инъекции; в — петлевая мукозэктомия; г — удаленное образование; д — раневая поверхность после удаления.

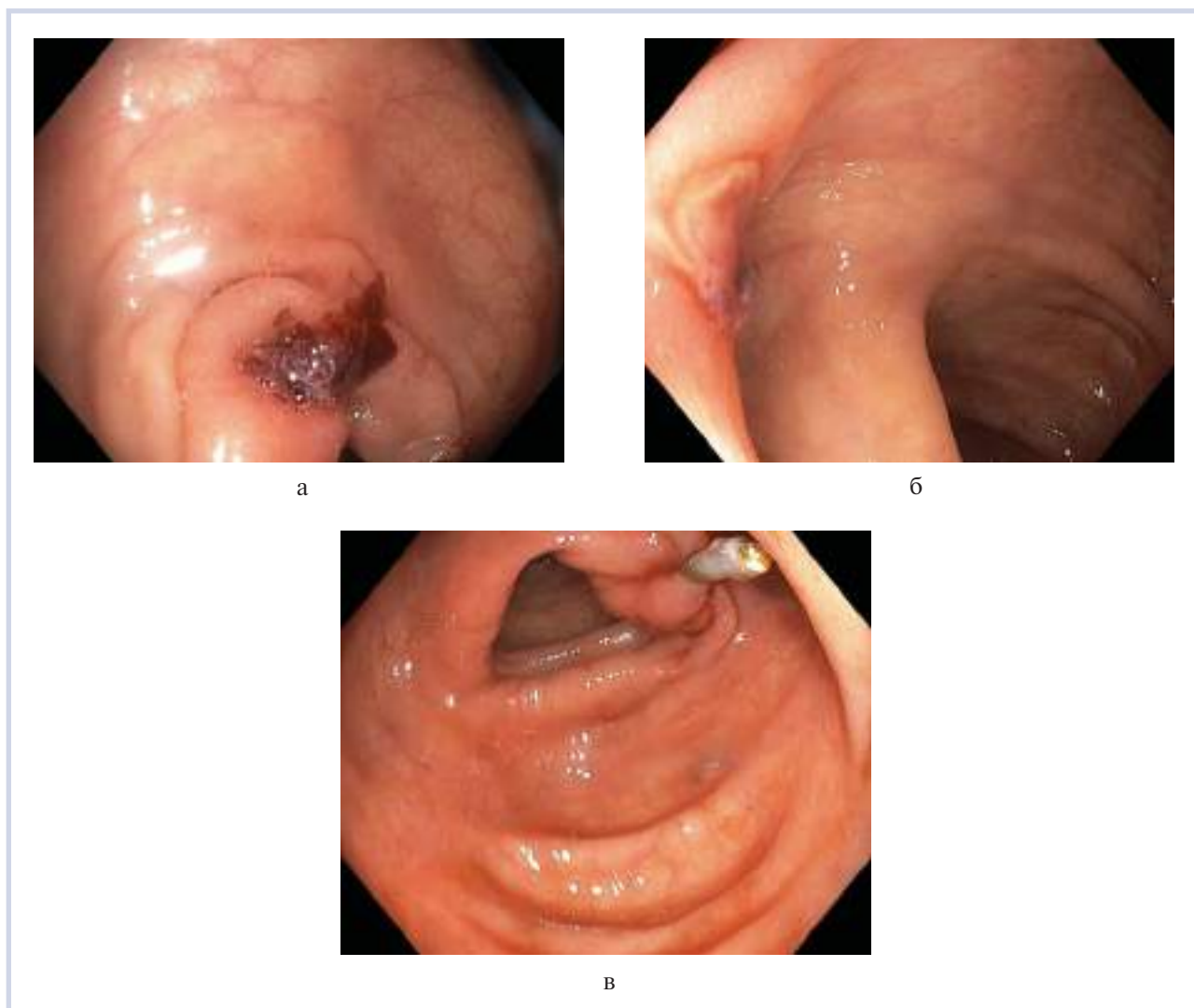


Рис. 8. Отсроченное кровотечение; остановка клипированием.

а — раневая поверхность с признаками кровотечения; б — отмывание раневой поверхности; в — клипирование раневой поверхности.

гиперпластических полипов, влияющая на особенности тактики лечения, обеспечивается знанием характерной эндоскопической семиотики и опытом использования современных визуализирующих технологий.

4. Основными, характеризующимися невысокой частотой осложнений, способами эндоскопического удаления зубчатых аденом толстой кишки являются одномоментная петлевая электроэксцизия и мукозэктомия единым блоком.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.; 2015.
2. Кашин С.В. Современные аспекты выполнения колоноскопии с целью скрининга полипов и колоректального рака *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(3):57-67.
3. Goldman H, Ming S, Hickock DF. Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Archives of pathology*. 1970;89(4):349-354.
4. Morita T, Tamura S, Miyazaki J, Higashidani Y, Onishi S. Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon. *Endoscopy*. 2001;33(9):761-765. doi:101055/s-2001-16525
5. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50:113-130. doi:101111/j1365-2559200602549x

6. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А. Альтернативный путь развития колоректального рака Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений (обзор литературы, продолжение). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;107(7):4-12.
7. Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the endoscopist. *Endoscopy*. 2002;34(3):226-236.
doi:101055/s-2002-20296
8. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology*. 2007;50:131-150.
doi:101111/j1365-2559200602548x
9. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:65-81.
10. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2003;119:778-796.
doi:101309/drfaq0wfuf1g13ctk
11. Harvey NT, Ruszkiewicz A. Serrated neoplasia of the colorectum. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3792-3798.
12. Агапов М.Ю., Сакаева М.Н., Рагулина Л.В. Зубчатые аденомы толстой кишки: клинко-морфологическая характеристика и клиническое значение. *Врач*. 2013;11:55-58.
13. Курик Е.Г., Яковенко В.А., Баздырев В.В. Морфологическая диагностика зубчатых неоплазий толстой кишки. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015;12(7/4):69-73.
doi:1015587/2313-84162015 47561
14. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумак И.Н., Коляда И.А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2012;16(1):35-55.

Блокада с последующим нейролизисом чревного сплетения при хроническом болевом синдроме в верхнем этаже брюшной полости: эффективность и факторы, влияющие на нее

К.м.н., доц. М.С. БУРДЮКОВ^{1, 2*}, д.м.н., проф. М.И. ДАВЫДОВ¹, асс. И.Н. ЮРИЧЕВ^{1, 2}, д.м.н., проф. А.М. НЕЧИПАЙ², д.м.н., проф. М.Е. ИСАКОВА¹, д.м.н., проф. Б.И. ДОЛГУШИН¹

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Хронический абдоминальный болевой синдром (БС) сопровождается большинством онкологических заболеваний брюшной полости, а также встречается при болевой форме хронического панкреатита. Одной из малоинвазивной методик, разработанных с целью обезболивания, является нейролизис чревного сплетения под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-НЛ). Методика эффективна и безопасна. В данной работе исследованы возможности купирования БС и факторы, влияющие на результативность нейролизиса. **Цель** исследования — оценить факторы, влияющие на динамику выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ у пациентов с хроническим абдоминальным болевым синдромом верхнего этажа брюшной полости. **Материал и методы.** В исследование включены истории болезни 42 пациентов, страдающих от хронического БС в верхнем этаже брюшной полости, которым с целью его купирования было выполнено 60 интервенционных вмешательств ЭУС-НЛ под контролем эндоскопической ультрасонографии. Перед ЭУС-НЛ, на следующий день, а также через 1, 2, 4 и 8 нед после его выполнения пациенты заполняли анкеты с визуальной аналоговой шкалой (ВАШ), в которых отмечали уровни интенсивности БС в соответствующие периоды времени. Анализ результатов анкетирования позволил уточнить возможные факторы влияния на эффективность ЭУС-НЛ, как несвязанные (клинические), так и связанные с особенностями выполнения нейролизиса. **Результаты.** Результаты многофакторного анализа (GeneralLinearModel) зависимости динамических изменений выраженности БС от клинических факторов показали, что исходное значение выраженности абдоминальной боли, измеренной в баллах ВАШ, в наибольшей степени зависимо от оцененного по шкале ECOG общего состояния пациента ($p=0,026$), а также от размеров опухолевого очага, обусловившего БС ($p=0,08$). Значения уровня боли в баллах шкалы ВАШ через 8 нед наиболее существенно различались среди пациентов разного возраста ($p=0,08$), а также у больных с разным характером заболевания, вызвавшего БС ($p=0,097$), тогда как влияние уровня тяжести состояния больного (ECOG) становилось незначимым ($p=0,2$). При проведении многофакторного анализа, в который вошли клинические данные и лечебные воздействия, установлено, что значимыми факторами, влияющими на снижение интенсивности БС, являются возраст ($p=0,0018$) и объем вводимого раствора нейролизиса (спирта) ($p=0,025$). **Выводы.** ВАШ, используемая для субъективной оценки выраженности БС, позволяет оценить эффективность ЭУС-НЛ и динамику БС после выполнения нейролизиса чревного сплетения. С учетом нерандомизированного характера проведенного исследования были сформулированы результаты, отражающие совокупность факторов, которые влияли на выраженность БС под влиянием ЭУС-НЛ. Установлено, что БС статистически значимо снижается по сравнению с исходным уровнем (до выполнения ЭУС-НЛ) на всем протяжении периода наблюдения, однако наблюдается статистически незначимая тенденция к постепенному увеличению интенсивности БС. На эффективность нейролизиса влияли такие клинические факторы, как диагноз, стадия опухолевого заболевания, тяжесть состояния пациента, оцененная по шкале ECOG, а также факт перенесенного в прошлом оперативного вмешательства на органах брюшной полости. Среди факторов, связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ, наиболее значимо влияли на эффективность последнего объем вводимого раствора анестетика, его вид (наропин продемонстрировал преимущества перед маркакаином), применение большего объема нейролизиса (этанол), а также факт билатерального введения раствора этанола при условии обязательной дополнительной инфльтрации зоны проекции чревных ганглиев.

Ключевые слова: болевой синдром, обезболивание, нейролизис, эндоскопическая ультрасонография.

The factors influencing dynamics of pain syndrome and the method for the assessment of the effectiveness of the coeliac plexus block with subsequent neurolysis in the patients presenting with chronic upper abdominal pain syndrome

M.S. BURDYUKOV^{1, 2}, M.I. DAVYDOV¹, I.N. YURICHEV^{1, 2}, A.M. NECHIPAI², M.E. ISAKOVA¹, B.I. DOLGUSHIN¹

¹Federal state budgetary institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²Federal state budgetary educational institution «Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Chronic abdominal pain syndrome (PS) is associated with the majority of the abdominal cavity cancers as well as with chronic pancreatitis. Neurolysis of the coeliac plexus under control of endoscopic ultrasonography (EUS-SPN) is one of the minimally invasive methods developed for palliation of pain. The method is quite safe and potentially effective. We investigated the possibility of using neurolysis for pain control with special reference to the factors influencing the effectiveness of this technique. **Aim.** The objective of the present study was to evaluate the factors influencing the dynamics of the severity of abdominal pain syndrome after EUS-CPN in the patients presenting with chronic pain syndrome in the upper abdominal cavity. **Materials and methods.** A total of 42 patients were

enrolled in the study during which 60 interventions using EUS-CPN were performed under the endosonographic control to alleviate the pain syndrome. The patients filled up the questionnaire containing the visual analog scale for pain assessment before EUS-CPN, on the day following the intervention, as well as 1, 2, 4, 6 weeks afterward. They were requested to report pain intensity at the respective time points. The analysis of the results of the questionnaire study taking into consideration the differences in response to standard EUS-CPN made it possible to identify the clinical factors influencing the effectiveness of the EUS-CPN procedure, both related and unrelated to the technical peculiarities of neurolysis. **Results.** The multifactorial analysis (General Linear Model) of the association between the dynamics of pain severity and the aforementioned clinical factors has demonstrated that the initial abdominal pain intensity measured in the scores of the visual analog scale (VAS) showed the most strong dependence on the general health status of the patients assessed based on the ECOG scale ($p=0.026$) and the size of the area affected by the neoplasm and responsible for PS ($p=0.08$). The differences in pain intensity measured in VAS scores within 8 weeks after EUS-SPN were especially well apparent between the patients of different age ($p=0.08$) and those belonging to different diagnosis groups ($p=0.097$), whereas the influence of the general health status evaluated from the ECOG scale was insignificant ($p=0.2$). The multifactorial analysis including the clinical factors and treatment manipulations revealed that the age ($p=0.0018$) and the volume of the neurolytic agent solution (ethanol) ($p=0.025$) were independently associated with the effectiveness of the procedure. **Conclusion.** The visual-analog questionnaire employed for the subjective evaluation of pain severity allows to estimate effectiveness of EUS-CPN and dynamics of pain syndrome severity after neurolysis of the coeliac plexus. Taking into account the non-randomized character of the present study, we arrived at the following conclusions as regards the totality of the factors that influence the severity of pain syndrome associated with EUS-CPN: the severity of pain syndrome significantly decreased throughout the whole study period showing, however, a non-significant tendency toward a gradual increase of pain. We revealed a number of the clinical factors that influenced the effectiveness of neurolysis including diagnosis, cancer stage, general health status of the patients estimated based on the ECOG scale, and the history of abdominal surgery, if any, performed in the preceding period. The following factors related to the specific technical features of the EUS-CPN procedure significantly affected the final outcome of the intervention: the last volume and the nature of the administered anesthetic (with naropin showing a higher efficiency than marcain), the use of the large volume of the neurolytic agent (ethanol), as well as bilateral injection of the ethanol solution with mandatory additional infiltration of the coeliac ganglia projection region.

Keywords: pain syndrome, pain management, endoscopic ultrasonography, coeliac plexus neurolysis, EUS-SCN.

Проблема хронической абдоминальной боли по-прежнему актуальна, так как десятилетия поиска путей ее окончательного решения не увенчались успехом. Наиболее часто хронический абдоминальный болевой синдром (ХАБС) встречается у онкологических больных на поздних стадиях заболевания, что существенно влияет на качество их жизни. Более 17 млн людей во всем мире страдают от боли при онкологических заболеваниях, 33% из их числа составляют пациенты после комплексного противоопухолевого лечения, 66% — больные с наличием отдаленных метастазов, 75—90% всех больных испытывают сильный и выраженный болевой синдром (БС) [1]. Интенсивная боль является одним из ведущих симптомов рака поджелудочной железы и большинства опухолей брюшной полости, встречается у 70—85% таких больных, а на поздних стадиях — почти в 100% случаев [2—4]. Ко времени госпитализации 90% пациентов испытывают боль различной интенсивности в животе, поясничной области или в обеих зонах [5], а выраженный БС отмечают 30—40% пациентов [6, 7].

Одним из первых и основных способов лечения БС является фармакологический. Всемирной организацией здравоохранения была предложена схема лечения, которая основывается на применении различных фармакологических обезболивающих средств — так называемая трехступенчатая схема обезболивания [8]. Однако ХАБС не всегда и не в достаточной мере удается контролировать фармакологическим способом.

Одной из применяемой во всем мире методикой, позволяющей дополнить эффект от энтераль-

ного и парентерального применения фармакологических средств, является блокада/нейролизис (НЛ) чревного сплетения, которую можно осуществлять чрескожно (под контролем ультразвука (УЗ) и компьютерной томографии (КТ), а также эндоскопическим способом (через заднюю стенку желудка под эндосонаографическим наведением и контролем). Устранение или облегчение БС способствует уменьшению дозировки или отказу от приема наркотических обезболивающих средств у пациентов с опухолями брюшной полости и при хроническом панкреатите, а также существенно влияет на качество жизни пациентов [9—12].

Эхолокация при трансгастральном эндоскопическом НЛ позволяет прецизионно визуализировать ганглии чревного сплетения, или анатомические ориентиры, указывающие на область расположения ганглиев. Метод лишен основных, свойственных чрескожному методу, недостатков, что позволяет безопасно и эффективно выполнять медикаментозную блокаду или НЛ чревного сплетения [13]. Основной эффект, посредством которого достигается обезболивание, заключается в развитии фиброза в зоне нервных волокон, отвечающих за проведение болевых импульсов [14].

К достоинствам НЛ чревного сплетения под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-НЛ) по сравнению с НЛ под контролем УЗ и КТ можно отнести:

- а) лучшую визуализацию иглы;
- б) лучшую ориентировку (доплеровское картирование) иглы относительно магистральных сосудов;

в) выполнение с навигацией и контролем в режиме реального времени;

г) введение иглы из просвета прилежащего к зоне интереса полого органа (желудка) по кратчайшему маршруту [15].

В метаанализе, проведенном E. Eisenberg, оценена эффективность и безопасность НЛ по результатам публикаций в 59 статьях, отображающих информацию о 1117 пациентах, перенесших чрескожный НЛ [16]. Отличные результаты были достигнуты в 89% случаев с полным эффектом, реализованным в течение первых 2 нед; у 90% пациентов, переживших 3 мес с момента выполнения НЛ, эффект был частичным, равно как и у 70% больных из числа умерших в ближайшие 3 мес. Основными побочными эффектами, возникшими после вмешательства, были боль в месте пункции (96%), диарея (44%), гипотензия (38%). Осложнения НЛ под контролем КТ были отмечены в 13 (2%) наблюдениях; из их числа в 1% случаев осложнения проявлялись неврологической симптоматикой (парестезии, парез нижних конечностей); другие серьезные осложнения были представлены случаями развития пневмоторакса, болью в плечевом поясе, грудной клетке, некупируемой икотой и гематурией. Летальных исходов, связанных с выполнением НЛ, отмечено не было.

Предпринимались попытки улучшения результатов ЭУС-НЛ. Не оправдались ожидания, связанные с применением «центрального» и билатерального введения раствора нейрוליтика — достоверные различия в длительности эффекта от ЭУС-НЛ (средняя продолжительность обезболивающего эффекта в сравниваемых группах составила 11 и 14 нед соответственно) отсутствовали. Полное исчезновение боли в сравниваемых группах отмечено у 2 из 29 и у 2 из 21 пациентов соответственно, уменьшение применения обезболивающих средств — у 9 из 29 и у 7 из 21 пациентов соответственно [11].

Однако публикаций, в которых отображены результаты комплексного анализа влияющих на эффективность эндоскопического трансгастрального НЛ клинических (не связанных с техникой и особенностями выполнения НЛ) и технических (связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ) факторов, в доступных источниках не обнаружено. В этой связи нами проведено исследование, направленное на изучение комплексного влияния различных факторов на эффективность ЭУС-НЛ.

Материал и методы

Цель исследования — оценить факторы, влияющие на динамику выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ у пациентов, страдающих от хрониче-

ского абдоминального БС в верхнем этаже брюшной полости.

Задачи исследования:

— оценить динамику изменения выраженности БС в различные сроки после выполнения ЭУС-НЛ в сравнении с исходным уровнем боли;

— оценить влияние различных клинических факторов на выраженность и продолжительность обезболивающего эффекта после выполнения ЭУС-НЛ;

— оценить влияние различных факторов, связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ, на выраженность обезболивающего эффекта после выполнения НЛ.

Дизайн исследования:

Исследование нерандомизированное (ретроспективный анализ), контролируемое.

Критерии включения: пациенты с ХАБС в верхнем этаже брюшной полости.

Критерии исключения: пациенты, у которых не удалось оценить эффективность ЭУС-НЛ в течение всего периода наблюдения (в связи со смертью или из-за выхода из-под наблюдения по другим причинам).

Статистический анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований», (ICH Guidelines). Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов Statistica и SPSS в отделе информационных технологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Перед ЭУС-НЛ, а также на следующий день, через 1, 2, 4, 8 нед после его выполнения, пациенты заполняли анкету, содержащую визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), в которой отмечали интенсивность БС.

В исследование включены истории болезни 42 пациентов, которым было выполнено 60 интервенционных вмешательств под контролем эндоскопии (ЭУС-НЛ) с целью купирования БС: 27 (64,3%) мужчин и 15 (35,7%) женщин в возрасте от 29 до 81 года (средний возраст $58,0 \pm 1,7$ года). Преобладали (40,5%) пациенты в возрасте 51–59 лет. Заболевания, обусловившие БС, были представлены большей частью запущенными злокачественными новообразованиями. Клиническая характеристика в зависимости от диагноза заболевания и стадии опухолевого поражения представлена в **табл. 1**.

При поступлении у всех пациентов определялся соматический статус в соответствии с критериями ECOG. Распределение пациентов в зависимости от тяжести их состояния было следующим: ECOG₁ — 6 (10%), ECOG₂ — 23 (38,3%), ECOG₃ — 27 (45%), ECOG₄ — 4 (6,7%).

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдений

Диагноз	n	Относительная частота, %	Стадия*	
			III, n (%)	IV, n (%)
ОГПЖ	15	35,7	4 (26,7)	11 (73,3)
ОТПЖ	16	38,1	3 (18,8)	13 (81,2)
ХП	7	16,6	—	—
РЖ	2	4,8	1 (50,0)	1 (50,0)
ОК	2	4,8	0	2 (100,0)
Всего	42	100,0	8 (23,0)	27 (77,0)

Примечание. * — для больных со злокачественными новообразованиями; ОГПЖ — опухоль головки поджелудочной железы; ОТПЖ — опухоль тела поджелудочной железы; ХП — хронический панкреатит; РЖ — рак желудка; ОК — опухоль Клацкина.

Таблица 2. Динамика выраженности БС за период наблюдения (в баллах)

Сроки контрольного анкетирования	n*	M±σ	ВАШ		p
			95% ДИ	предел	
До ЭУС-НЛ (ВАШ ₁)	60	77,1±15,0	73,2—81,0	45—100	<0,0001**
На 2-й день (ВАШ ₂)	60	24,6±28,2	17,3—31,9	0—100	2/3=0,18***; 2/4,5,6<0,001^
Через 1 нед (ВАШ ₃)	60	29,1±25,1	22,7—35,6	0—90	3/4,5,6<0,0001^
Через 2 нед (ВАШ ₄)	56	37,9±30,3	30,3—45,6	5—90	4/5,6<0,05^^
Через 4 нед (ВАШ ₅)	49	35,5±24,0	28,6—42,4	5—80	5/6=0,007^^^
Через 8 нед (ВАШ ₆)	49	37,3±24,6	30,3—44,4	5—90	—

Примечание. * — количество случаев выполнения ЭУС-НЛ у 42 больных, включенных в исследование — у ряда пациентов выполнено более одной процедуры НЛ (2—3), большая часть повторных ЭУС-НЛ была выполнена в связи с неэффективностью (недостаточной эффективностью) первичной/предыдущей процедуры на сроках 2-й и 4-й недели после предыдущего неэффективного ЭУС-НЛ; ** — по сравнению с результатами 2—6-го анкетирования; *** — по сравнению с результатами 3-го анкетирования; ^ — по сравнению с результатами 4—6-го анкетирования; ^^ — по сравнению с результатами 5—6-го анкетирования; ^^ — по сравнению с результатами 6-го анкетирования.

Результаты

В общей сложности у 42 больных, страдающих от обусловленного различными причинами хронического БС в верхнем этаже брюшной полости, было выполнено 60 процедур ЭУС-НЛ (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что после проведения ЭУС-НЛ выраженность БС значительно меняется в сторону уменьшения. Однако столь обнадеживающие обобщенные показатели скрывают в себе отдельные наблюдения пациентов, которым выполнение ЭУС-НЛ не принесло освобождения от мучительной боли, а интенсивность БС осталась на прежнем уровне. Небольшое число таких случаев в целом не ухудшает представленные в табл. 2 результаты статистического анализа, однако последние, по указанной причине, не отображают многообразия вариантов динамики БС после выполнения ЭУС-НЛ. Установлена закономерность, характерная для послеоперационного периода у всех пациентов, отметивших уменьшение или исчезновение боли в результате ЭУС-НЛ: начиная со 2-й недели от момента выполнения НЛ отмечается незначительная, постепенная эскалация выраженности БС, достигающая максимума к 8 нед. В то же время достоверность различий между достигнутым к каждому контрольному периоду (2, 4 и 8 нед) и исходным уровнями выраженности БС сохраняется.

Таким образом, наиболее выраженный эффект ЭУС-НЛ отмечается в ближайшие дни после выполнения этой процедуры, но со временем постепенно ослабевает. Несмотря на тенденцию к нарастанию БС к концу периода наблюдения, сохраняется статистически достоверное различие между исходной (до выполнения ЭУС-НЛ) интенсивностью БС и выраженностью боли в конце периода динамического наблюдения. Отмечено следующее:

— исходный уровень боли перед выполнением ЭУС-НЛ БС более чем у трети пациентов приближался к своему максимальному пределу;

— в середине периода наблюдения после выполнения ЭУС-НЛ пациентов с выраженным БС не было;

— к концу периода наблюдения после выполнения ЭУС-НЛ у ряда пациентов БС восстановился, приближаясь по своей выраженности к его исходному уровню, однако доля таких случаев в структуре клинических наблюдений была более чем 10-кратно меньшей по сравнению с изначальной.

Влияние различных клинических факторов на динамику БС после выполнения ЭУС-НЛ

Проведен анализ влияния на выраженность БС таких клинических факторов, как пол, возраст, диагноз, стадия заболевания (у пациентов с опухолевыми поражениями), факт перенесенного в прошлом

Таблица 3. Динамика выраженности БС в зависимости от клинических факторов влияния

Фактор	Градация	n	Динамика ВАШ, баллы (M±σ)						p
			ВАШ ₁	ВАШ ₂	ВАШ ₃	ВАШ ₄	ВАШ ₅	ВАШ ₆	
Пол	Мужчины	40	76,5±16,3	22,4±26,6	22,3±18,2	39,1±29,2	35,6±23,6	36,7±24	0,002 ³
	Женщины	20	78,3±12,4	29±31,4	43±31,2	35±27,2	35,3±25,7	38,8±26,7	
Возраст, годы	до 40	5	58,0±7,6	4,0±5,5	20,0±10,0	40,0±25,2	42,0±16,0	45,0±13,2	0,0028 ¹
	40—59	31	81,5±14,7	28,9±30,7	31,6±25,0	46,3±30,2	44,8±24,7	46,4±26,1	0,032 ⁴
	≥60	24	75,4±13,4	23,3±26,1	27,9±27,4	25,5±22,5	21,6±18,3	23,4±18,3	0,0034 ⁵ 0,0048 ⁶
Диагноз	ОГПЖ	23	79,6±13,6	30,7±29,2	36,1±28,4	46,9±31,3	37,2±26,9	38,4±25,3	0,04 ¹
	ОТПЖ	20	78,8±13,8	23,8±29,5	27,8±27,2	25,3±24,9	28,1±23,0	29,2±24,4	>0,05 ^{2,3}
	ОК	4	87,5±14,4	38,8±41,7	27,5±14,4	66,3±21,4	68,3±16,1	75,0±15,0	0,029 ⁴
	ХП	10	65,0±14,7	12,5±14,4	21,5±13,3	34,0±21,6	38,0±16,0	39,5±15,4	0,01 ⁵
	РЖ	3	73,3±20,8	5,0±5,0	13,3±15,3	26,7±15,3	27,5±24,8	35,0±36,4	0,05 ⁶
Стадия опухоли	III	13	73,8±14,5	24,6±14,5	38,8±32,7	35,9±29,1	29,4±27,8	30,0±27,3	>0,05
	IV	38	80,7±14,2	27,8±33,1	27,5±23,8	38,9±30,4	35,6±25,5	37,9±26,6	
Операции на органах живота в прошлом	нет	46	76,3±15,1	20,8±26,2	26,7±22,3	37,6±27,2	36,0±22,1	37,5±23,5	0,06 ²
	да	14	70,6±15,0	37,1±31,7	37,1±32,3	39,5±34,4	33,3±32,8	36,7±30,7	
Размер патологического очага, мм	<30	12	84,2±8,5	42,9±36,9	36,3±34,8	29,0±30,3	30,5±25,9	33,5±27,1	0,08 ²
	30—39	16	78,4±14,6	26,9±29,4	31,6±28,7	44,0±34,8	34,6±28,6	35,4±28,3	>0,05 ^{1,3-6}
	40—49	9	79,4±7,3	20,0±16,3	33,8±22,0	46,9±27,9	42,1±28,3	42,1±28,3	
	≥50	11	70,9±18,0	14,1±11,4	22,7±17,9	28,0±18,9	30,0±18,9	31,1±19,0	
Длительность БС, нед	1—4	22	76,1±16,5	29,5±30,9	35,5±29,4	42,9±29,2	39,4±26,5	42,8±28,2	
Длительность БС, нед	5—16	17	83,2±13,0	23,5±29,0	25,9±24,8	39,4±33,4	34,2±26,6	35,0±26,4	>0,05 ¹⁻⁶
	≥17	21	73,1±13,9	20,2±24,7	25,2±19,6	31,3±22,8	32,5±20,1	33,6±19,3	
	ECOG	1	6	60,0±8,4	5,0±5,5	18,3±9,8	35,0±25,7	36,7±19,4	
2	23	74,1±13,1	20,0±18,8	27,2±23,1	32,7±20,6	30,3±16,3	31,8±18,5		
3	27	80,9±14,7	25,2±30,0	27,6±22,9	40,6±33,1	37,1±27,9	38,6±27,6		
ECOG ВАШ исходный	4	4	93,8±4,8	76,3±25,0	67,5±38,6	60,0±43,6	55,0±43,3	60,0±43,6	0,0001 ¹
	41—60	11	—	10,5±12,3	21,8±23,3	34,0±24,1	31,1±22,2	31,7±22,9	0,0003 ²
	61—80	28	—	20,2±17,9	29,4±23,8	37,8±26,2	36,6±23,3	38,6±22,7	0,01 ³
	81—100	23	—	26,3±27,8	32,4±27,5	40,0±33,6	36,4±26,8	38,6±28,4	>0,05 ⁴⁻⁶ 0,02 ² >0,05 ³⁻⁶

Примечание. Здесь и в табл. 4: 1,2,3,4,5,6 — статистическая достоверность при сравнении исходных данных (ВАШ₁) и результатов ВАШ₂₋₆ соответственно.

оперативного вмешательства на органах живота, причина БС, исходное общее состояние пациента (ECOG), исходная выраженность БС (ВАШ) и т.д. (табл. 3). В 60 наблюдениях сравнили средние значения выраженности БС, оцениваемого в динамике с помощью ВАШ — до выполнения ЭУС-НЛ (ВАШ₁), на следующий день после ЭУС-НЛ (ВАШ₂), через 1 нед (ВАШ₃), через 2 нед (ВАШ₄), через 4 нед (ВАШ₅), через 8 нед (ВАШ₆) после ЭУС-НЛ — в разных условных группах пациентов, организованных по характерным для этих групп клиническим особенностям (полу, возрасту, диагнозу и т.д.).

Исходные значения интенсивности БС у лиц обоих полов не различались. В динамике существенных различий интенсивности БС, зависящих от пола больных, не установлено, за исключением того, что при оценке БС через 1 нед после ЭУС-НЛ (ВАШ₃) у

женщин, в отличие от мужчин, отмечено нарастание прежде сопоставимой интенсивности БС, при этом различие в уровнях БС у пациентов разного пола стало достоверным (43 балла у женщин, против 23 баллов у мужчин, $p < 0,05$).

Исходные ВАШ-оценки интенсивности БС в условных группах, сформированных по признаку возраста больных, статистически не различались ($p > 0,05$), однако в немногочисленной группе из 5 больных моложе 40 лет исходное среднее значение ВАШ₁ было заметно меньшим (58 баллов), чем в других возрастных группах. В этой же группе наблюдений сразу после выполнения ЭУС-НЛ (ВАШ₂) отмечено достоверно большее ($p < 0,05$) снижение интенсивности БС и, соответственно, наименьшее в сравнении с другими возрастными группами среднее значение ВАШ-оценок (4 балла). В наблюдении-

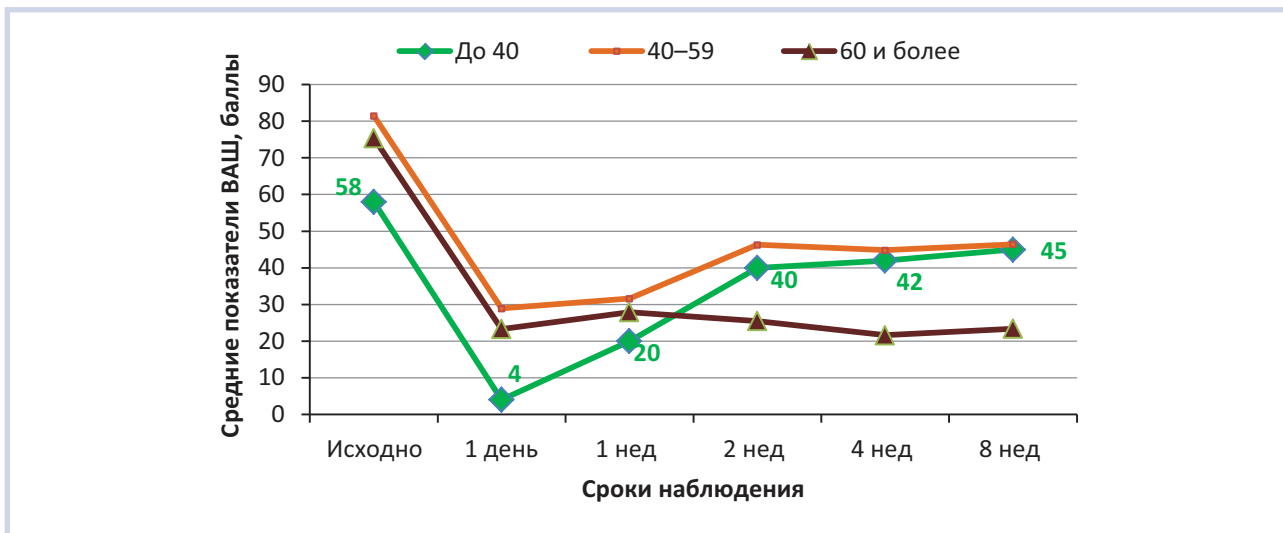


Рис. 1. Динамика выраженности БС в зависимости от возраста пациентов.

ях больных старше 60 лет средние значения ВАШ (21—27 баллов) на всех контрольных сроках после ЭУС-НЛ (ВАШ₂₋₆) свидетельствовали о достигнутом выраженном обезболивании, а средние значения показателей ВАШ₄₋₆ были достоверно ниже ($p < 0,05$) аналогичных значений у пациентов других возрастных диапазонов. Таким образом, результаты анализа достоверно свидетельствуют о влиянии возраста больных на интенсивность БС и на динамику обезболивающего эффекта после выполнения ЭУС-НЛ (см. табл. 3, рис. 1).

Исходные значения интенсивности БС в сформированных по признаку диагноза заболевания в условных группах статистически не различались ($p > 0,05$), однако в группе из 4 больных с опухолью Клацкина (ОК) и в группе из 10 больных с хроническим панкреатитом (ХП) установлены наибольшие и наименьшие средние значения ВАШ₁ (87,5 и 65 баллов соответственно). При анализе динамики интенсивности БС у больных с ОК (после достоверного снижения выраженности БС до уровня 27 баллов к исходу 1-й недели от момента выполнения ЭУС-НЛ), через 2 нед (ВАШ₂) было отмечено значительное прогрессивное и достоверное повышение интенсивности боли от 27 до 67 и, в дальнейшем (ВАШ₅₋₆), до 75 баллов ВАШ ($p < 0,05$). В то же время в наблюдениях больных ХП и раком желудка (РЖ) после достижения выраженного обезболивающего эффекта, продолжительностью до 2 нед, через 2 нед отмечено более умеренное, но также достоверное ($p < 0,05$) повышение интенсивности БС от 12 до 39 и от 5 до 37 баллов соответственно. Среди пациентов с опухолью тела поджелудочной железы (ОТПЖ) достигнуто наиболее устойчивое, удерживающееся с 1-го дня после ЭУС-НЛ в течение всего периода наблюдения (8 нед) снижение интенсивности БС, выразившееся

в достоверно ($p < 0,05$) наиболее низких (23,8—29,2 балла) значениях ВАШ₂₋₆. Средние уровни выраженности БС во всех группах, сформированных по основным клиническим признакам (за исключением больных с ОК), к истечению 8 нед от момента выполнения ЭУС-НЛ не превышали 40 баллов ВАШ. Динамика обезболивающего эффекта ЭУС-НЛ в зависимости от диагноза основного заболевания, сопровождающегося БС в верхнем этаже брюшной полости, представлена в табл. 2 и на рис. 2.

У больных с установленной IV стадией злокачественных новообразований (вне зависимости от иных особенностей опухолевого поражения: локализация, размеры опухоли и т.д.) практически в течение всего периода наблюдения средние значения выраженности БС были недостоверно ($p > 0,05$) выше, чем у больных с III стадией заболевания. В группе больных, перенесших в прошлом операции на органах живота, сразу после ЭУС-НЛ наблюдали тенденцию к меньшей интенсивности снижения БС, однако в конце периода наблюдения различия исчезли (см. табл. 3). У больных со злокачественными опухолями динамика интенсивности боли в зависимости от размеров патологического очага достоверно не отличалась на протяжении всего периода наблюдения, но в случаях с опухолями небольших размеров искомое снижение интенсивности боли достигалось в более поздние сроки, чем у больных с большими опухолями (см. табл. 3, рис. 3).

Таким образом, стадия заболевания у онкологических больных, факт операции на органах живота в анамнезе, размер патологического очага и длительность БС связаны с динамикой БС (ВАШ₁₋₆) после выполнения ЭУС-НЛ не значимо ($p > 0,05$).

Исходные уровни выраженности БС (ВАШ₁) с высокой достоверностью отображали его зависи-

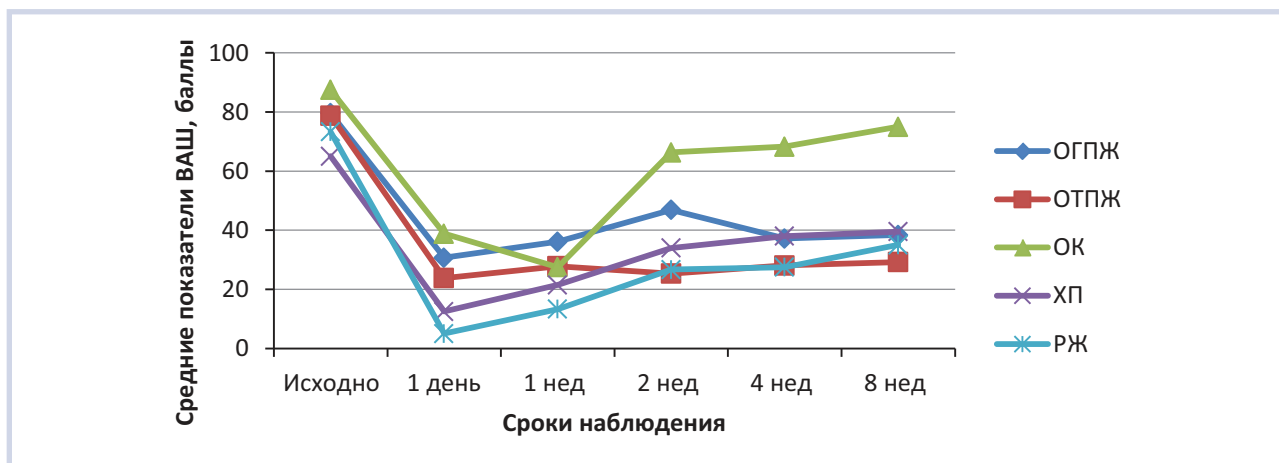


Рис. 2. Динамика выраженности БС в зависимости от диагноза основного заболевания.

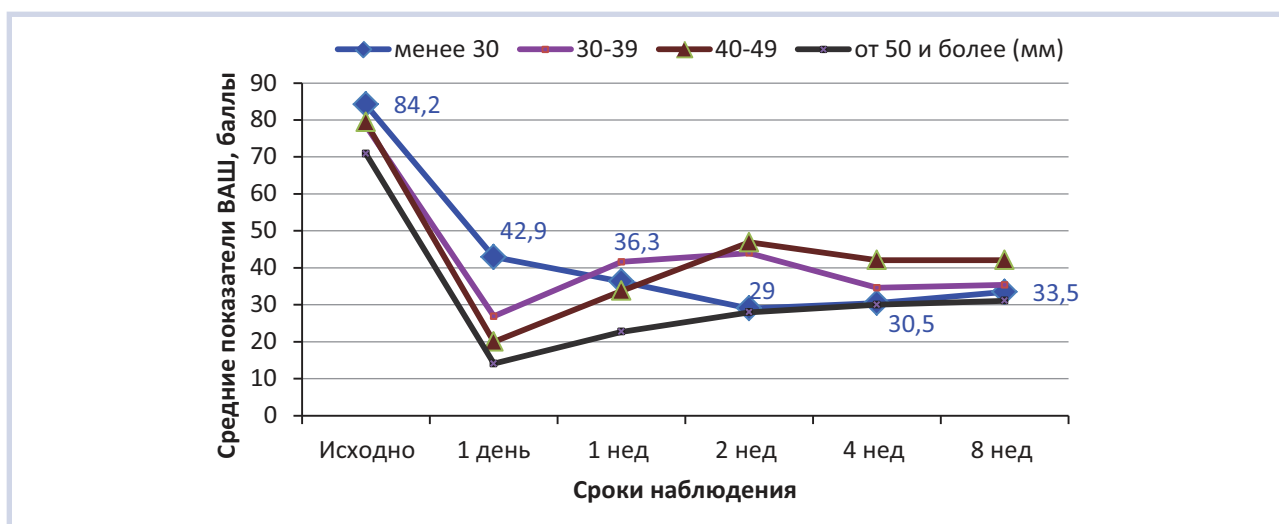


Рис. 3. Динамика выраженности БС в зависимости от размеров патологического очага.

мость от общего состояния пациентов, оцениваемого по ECOG ($p < 0,01$). Динамика ВАШ у пациентов с ECOG₁₋₃ через 2 нед и позднее в течение всего периода наблюдения (ВАШ₄₋₆) была сопоставимой (снижение и персистенция достигнутого уровня БС в пределах диапазона 30—40 баллов), и только у больных с ECOG₄ уровни интенсивности БС были достоверно выше ($p < 0,05$) на всем протяжении периода наблюдения (ВАШ₂₋₆). Динамика обезболивающего эффекта ЭУС-НЛ в зависимости от исходного общего состояния больных, страдающих от БС в верхнем этаже брюшной полости, представлена в табл. 3 и на рис. 4.

Достоверность различий p рассчитывалась на всю группу (на всю совокупность градаций внутри группы: пол — 2 градации признака, возраст — 3 градации, диагноз — 5 градаций, ECOG — 4 градации и т.д.). Таким образом, проведенный многофакторный анализ показал: на динамику выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ достоверно

($p < 0,05$) влияли лишь отдельные из числа изученных клинических факторов, не связанных с особенностями проводимого лечения:

- а) тяжесть исходного общего состояния пациентов (ECOG);
- б) диагноз заболевания, ставшего причиной хронического БС в верхнем этаже брюшной полости;
- в) возраст пациентов.

Результаты многофакторного анализа (General Linear Model) зависимости динамики выраженности БС от клинических факторов показали, что исходное значение показателя ВАШ в наибольшей степени отражает ECOG ($p = 0,026$). Динамика уровня БС после ЭУС-НЛ в наибольшей степени показательна в группе сравнения ECOG ($p = 0,002$) и в группе сравнения размеров патологического очага, ставшего причиной БС ($p = 0,08$). Динамика уровня БС через 8 нед (ВАШ₆) наиболее показательна в зависимости от возраста пациентов ($p = 0,08$) и в группах сравнения относительно диагноза заболевания,

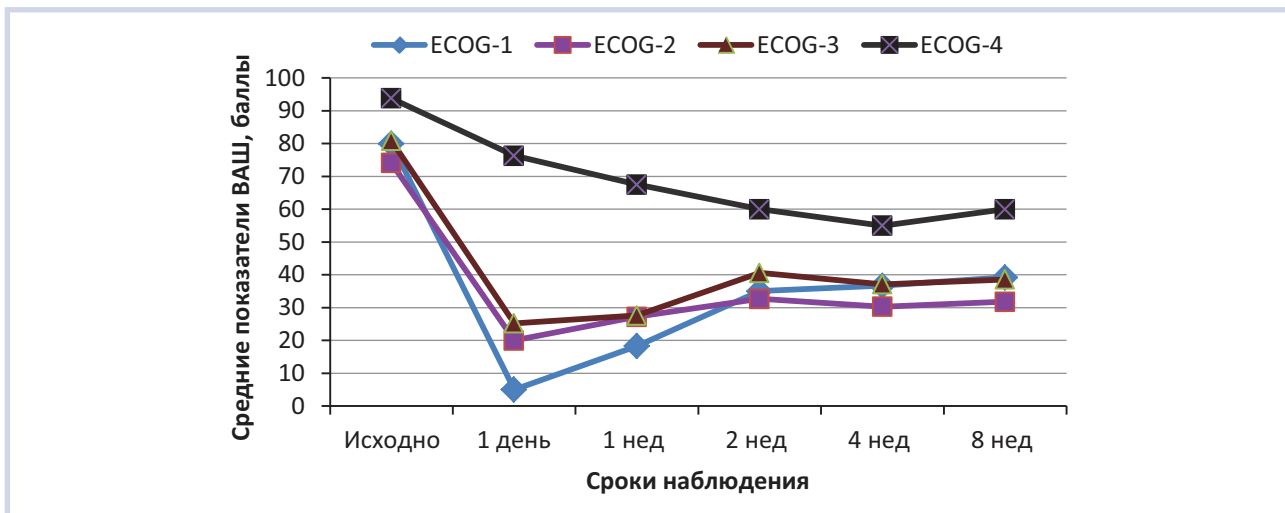


Рис. 4. Динамика выраженности БС в зависимости от тяжести общего состояния больных.

ставшего причиной БС ($p=0,097$), тогда как влияние ECOG к контрольному периоду 8 нед после выполнения ЭУС-НЛ становилось незначимым ($p=0,2$).

Влияние на динамику БС факторов, связанных с особенностями выполнения ЭУС-НЛ

Изучено влияние особенностей выполнения ЭУС-НЛ на выраженность БС, в том числе применяемых анестетиков и их дозировки, объема вводимого нейролитика, билатерального введения раствора нейролитика, факта местного применения глюкокортикоидов и т.д. В табл. 4 представлена динамика выраженности БС после выполнения ЭУС-НЛ в 60 наблюдениях.

При сравнении анестетиков (рис. 5) применение маркаина показало меньшее, чем нарופן, снижение уровня БС, однако различия были статистически недостоверны на всех сроках наблюдения ($p>0,05$), за исключением контроля через 1 нед после ЭУС-НЛ ($p=0,014$).

Значимое влияние на снижение интенсивности БС имел объем использованного раствора анестетика. Наилучшие результаты (в пределах средних значений уровня БС по ВАШ) были достигнуты при высоких дозах (25–45 мл) раствора анестетика (как маркаина, так и нарпина): различия в динамических значениях уровней БС для означенных анестетиков составили 11–12 баллов ВАШ ($p>0,05$) — рис. 6.

Локальное применение триамцинолона не оказало влияния на эффективность обезболивания (см. табл. 4).

При анализе эффективности методики ЭУС-НЛ в зависимости от объема введенного спирта (рис. 7) установлено, что достоверно ($p<0,05$) лучшие результаты стабильно достигались при введении больших объемов (≥ 45 мл) раствора этанола; при низких объемах раствора спирта (15–20 мл) возвращение

боли до значительных уровней происходило в течение ближайших 2 нед и требовало повторного выполнения трансгастрального НЛ.

Мы избегали применения нейролитика (спирт) у пациентов с ХП, ограничиваясь при выполнении интервенционного обезболивания (блокады чревного сплетения) введением растворов анестетика. Однако в 30% таких случаев из-за неэффективности блокады и стойко персистирующего БС на высоких уровнях ВАШ, раствор этанола был применен для выполнения НЛ чревного сплетения. Однако такая практика была скорее исключением из правил, чем закономерностью. Результаты ЭУС-НЛ у таких пациентов достоверно отличаются от групповых ($p=0,00001$).

После билатерального введения раствора этанола снижение уровня БС было достоверно ($p<0,05$) большим, чем при обычной медикаментозной инфльтрации зоны чревного ствола (рис. 8).

Кроме того, в небольшом числе клинических наблюдений ($n=6$) выполнялось билатеральное введение раствора нейролитика без обычной инфльтрации раствором спирта области чревного ствола: обезболивающий эффект был хуже ($p>0,05$) (рис. 9).

При проведении многофакторного анализа, учитывающего влияние на результаты ЭУС-НЛ клинических факторов и особенностей выполнения этой интервенционной малоинвазивной процедуры, установлено, что факторами, значимо влияющими на снижение интенсивности БС, являются возраст пациентов ($p=0,0018$) и объем вводимого в зону интереса раствора нейролитика ($p=0,025$).

Низкий уровень ($14,4\pm 11,0$ балла, $n=9$) ВАШ (высокий уровень обезболивания) к окончанию периода динамического наблюдения (8 нед после ЭУС-НЛ) достигнут у пациентов в возрасте 60 лет и стар-

Таблица 4. Динамика выраженности БС в зависимости от особенностей выполнения ЭУС-НЛ

Показатель	Градация	n	Динамика ВАШ, баллы (M±σ)						p
			ВАШ ₁	ВАШ ₂	ВАШ ₃	ВАШ ₄	ВАШ ₅	ВАШ ₆	
Анестетик	Наропин	45	76,2±16,1	20,4±26,5	23,7±21,3	36,3±29,2	33,4±24,6	35,4±24,9	0,014 ³
	Маркаин	12	78,3±12,1	27,1±20,9	42,9±30,8	40,5±27,3	39,4±20,1	41,1±23,2	
Доза наропина, мл	10—20	16	75,0±15,7	24,7±31,1	25,9±23,3	45,7±29,5	40,4±21,6	43,5±20,0	0,7 ¹
	25—45	29	76,9±16,6	18,1±23,9	22,4±20,4	31,3±28,1	29,6±25,7	31,0±26,5	0,12 ⁴ 0,2 ⁵ 0,15 ⁶
Доза маркаина, мл	10—15	7	76,4±15,5	29,3±26,5	56,4±32,2	47,0±27,3	43,0±25,4	46,0±29,7	0,068 ³
	20—45	5	81,0±5,5	24,0±11,4	24,0±16,7	34,0±28,8	35,0±12,9	35,0±12,9	
Повторное введение анестетика	Нет	42	78,0±14,7	24,0±27,5	27,5±22,1	37,7±28,3	34,1±23,7	35,3±23,1	>0,05 ¹⁻⁶
	Да	18	75,0±15,9	25,8±30,4	33,1±31,2	38,5±29,7	38,4±25,2	41,6±27,8	
Повторное введение наропина	Нет	34	77,9±15,4	21,5±27,2	23,8±20,9	36,7±29,6	33,8±25,1	35,2±24,5	>0,05 ¹⁻⁶
	Да	11	70,9±17,7	17,3±25,3	23,2±23,5	35,0±29,1	32,2±24,3	36,1±27,6	
Повторное введение маркаина	Нет	6	76,7±14,0	24,2±15,0	42,5±25,6	45,0±25,2	36,7±15,3	36,7±15,3	>0,05 ¹⁻⁶
	Да	6	80,0±11,0	30,0±26,8	43,3±37,8	37,5±30,6	40,8±23,3	43,3±27,3	
Введение спирта	Нет	9	66,1±18,8	17,8±29,9	32,2±31,1	34,3±23,5	38,6±14,4	40,7±13,0	0,0016 ¹ >0,05 ²⁻⁶
	Да	51	79,0±13,6	25,8±28,0	28,6±24,2	38,5±29,2	35,0±25,4	36,8±26,1	
Объем раствора спирта, мл	15—20	9	76,7±9,0	21,1±10,8	31,7±18,5	56,7±25,4	53,6±16,8	55,7±16,9	>0,05 ¹ 0,089 ² 0,041 ³ 0,018 ⁴ 0,05 ⁵ 0,049 ⁶
	30—40	16	81,3±7,6	38,4±35,0	39,7±30,5	45,3±31,3	37,7±27,2	40,0±27,4	
	≥45	26	78,5±17,4	19,6±25,3	20,8±18,8	27,8±25,7	27,5±24,0	28,9±25,1	
Введение триамцинолона	Нет	43	77,4±14,9	24,4±28,6	26,5±25,1	33,8±27,9	32,8±25,9	34,9±26,9	>0,05 ¹⁻⁶
	Есть	17	76,2±15,8	25,0±27,8	35,9±24,4	49,3±27,6	43,8±15,1	45,0±14,0	
Билатеральное введение лекарственных средств	Нет	15	70,0±13,4	18,0±23,1	30,0±23,1	45,0±21,2	47,5±16,3	49,6±15,6	0,034 ¹ >0,05 ²⁻⁴ 0,026 ⁵ 0,025 ⁶
	Есть	45	79,4±14,9	26,7±29,5	28,9±25,9	35,6±30,3	30,7±25,1	32,4±26,0	
Медикаментозная инфильтрация зоны чревного ствола	Нет	6	86,8±8,6	50,8±32,9	43,3±20,7	63,3±26,6	55,0±17,3	55,0±17,3	0,13 ¹ 0,014 ² 0,13 ³ 0,014 ⁴ 0,09 ⁵ 0,14 ⁶
	Есть	53	76,0±15,5	21,3±26,5	27,2±25,2	34,0±26,8	33,8±23,9	35,8±24,7	

ше при применении большого (25—45 мл) объема раствора анестетика (наропин) против (35±23,9 балла, n=5) такового при меньшем (10—20 мл) объеме раствора наропина (p=0,045). В то же время у пациентов моложе 60 лет такие различия к концу периода наблюдения были менее выражены: 48,8±16,6 балла ВАШ (n=8) против 41,0±28,3 балла (n=15). У 10 больных в возрасте от 60 лет и старше при большом (≥45 мл) объеме примененного раствора этанола к концу периода наблюдения достигнуты наименьшие средние уровни ВАШ (16±10,5 балла) — наибольший обезболивающий эффект. В группе из 6 больных после введения среднего (30—40 мл) объема раствора этанола среднее значение уровня ВАШ составило 20±8,9 балла, тогда как при небольшом (15—20 мл) объеме введенного спирта обезболивающий эффект был минимальным — 55,0±22,9 балла ВАШ.

Среди пациентов моложе 60 лет средний уровень ВАШ к 8-й неделе динамического наблюдения составил 39,6±29 балла при большом (≥45 мл) объеме использованного раствора нейrolитика, при среднем объеме (30—40 мл) — 56,3±14,0 балла, при малом объеме (15—20 мл) — 57,1±26,3 балла ВАШ. Следовательно, у пациентов старшего возраста при применении в ходе выполнения ЭУС-НЛ больших объемов растворов наропина (25—45 мл) и этанола (≥45 мл), через 8 нед после выполнения НЛ следует ожидать заведомо лучших результатов независимо от исходного уровня выраженности БС.

Выводы

На основании анализа результатов субъективной оценки пациентами выраженности БС по ВАШ

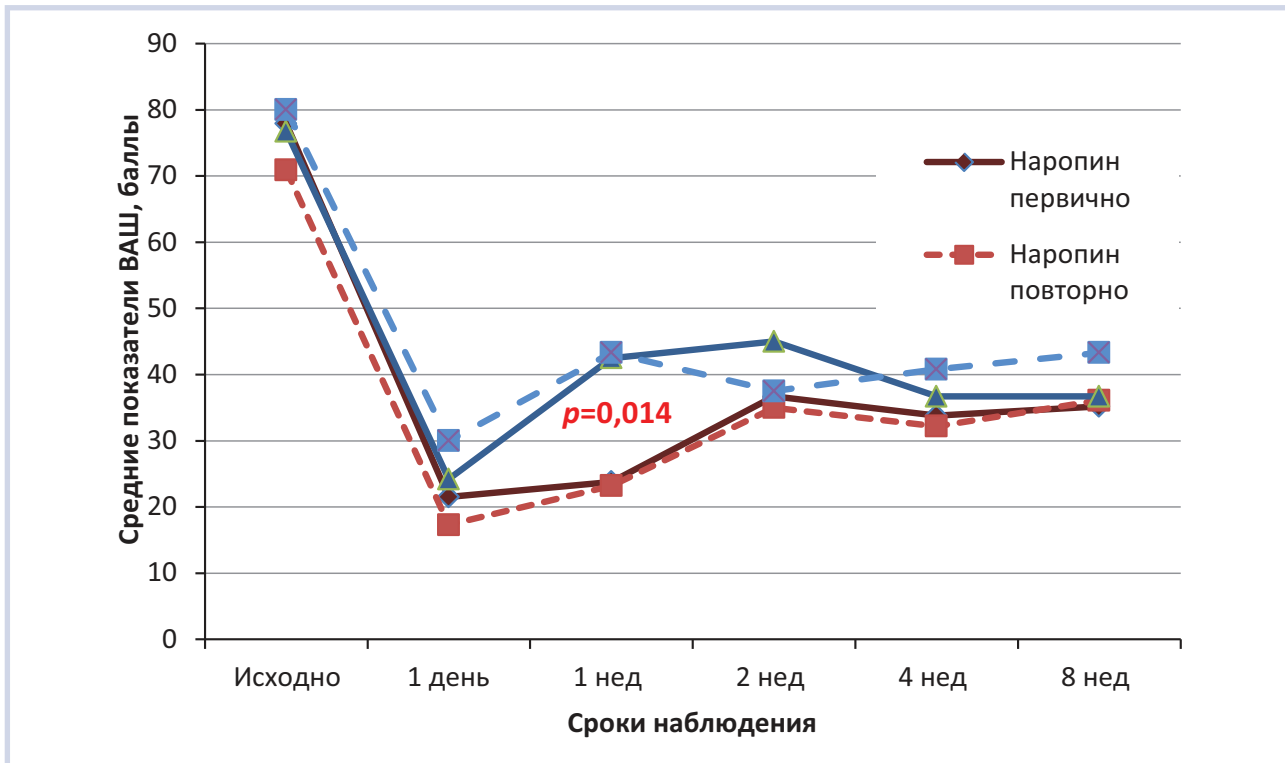


Рис. 5. Динамика выраженности БС в зависимости от типа примененного анестетика.

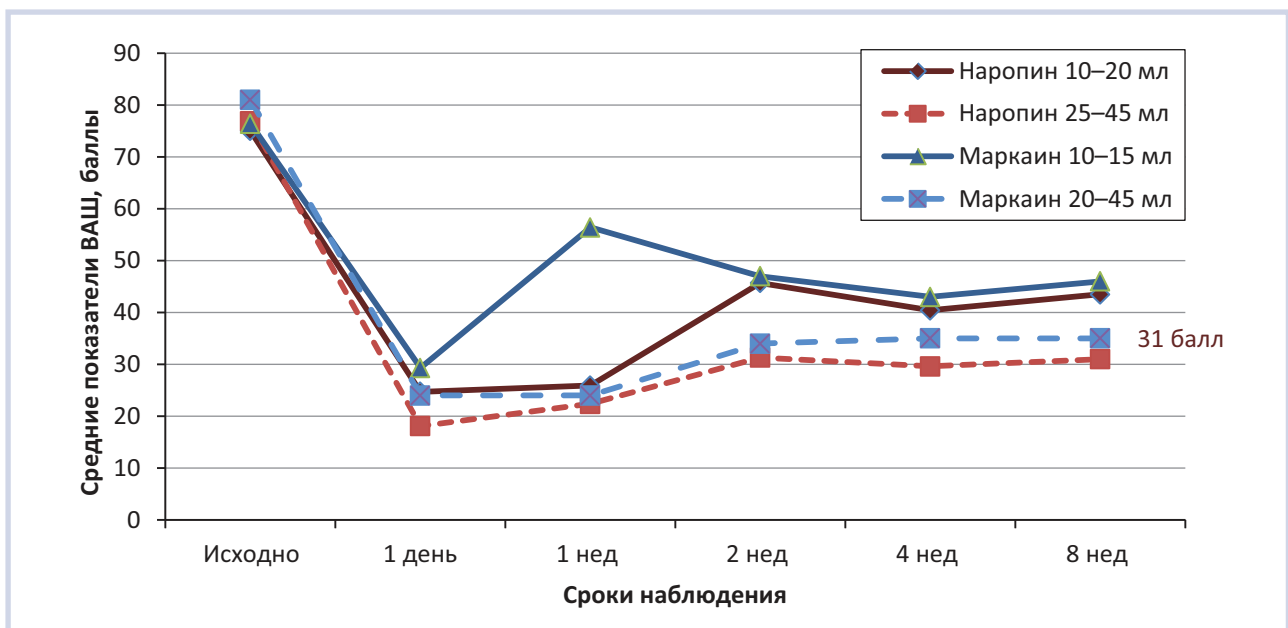


Рис. 6. Динамика выраженности БС в зависимости от объема примененного анестетика.

оценена динамика интенсивности последнего в разные сроки после выполнения ЭУС-НЛ. С учетом нерандомизированного характера проведенного исследования, были получены результаты, отражающие влияние на интенсивность БС и на продолжительность достигнутого уровня обезболивания сово-

купности факторов, среди которых ряд клинических (пол, возраст, ECOG, т.д.) и ряд факторов, связанных с особенностями выполнения трансгастрального НЛ. Обнаружены следующие закономерности.

1. ЭУС-НЛ приводит к стиханию БС практически всегда, но в разной степени и с различной про-

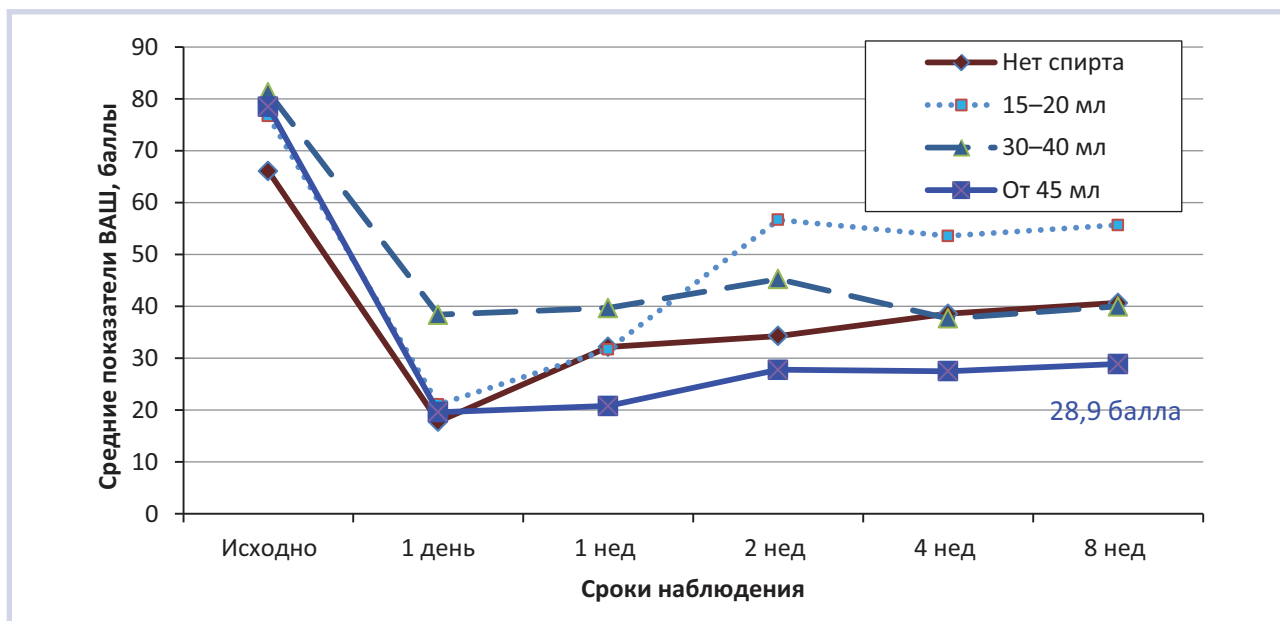


Рис. 7. Динамика выраженности БС в зависимости от объема введенного нейролитика.

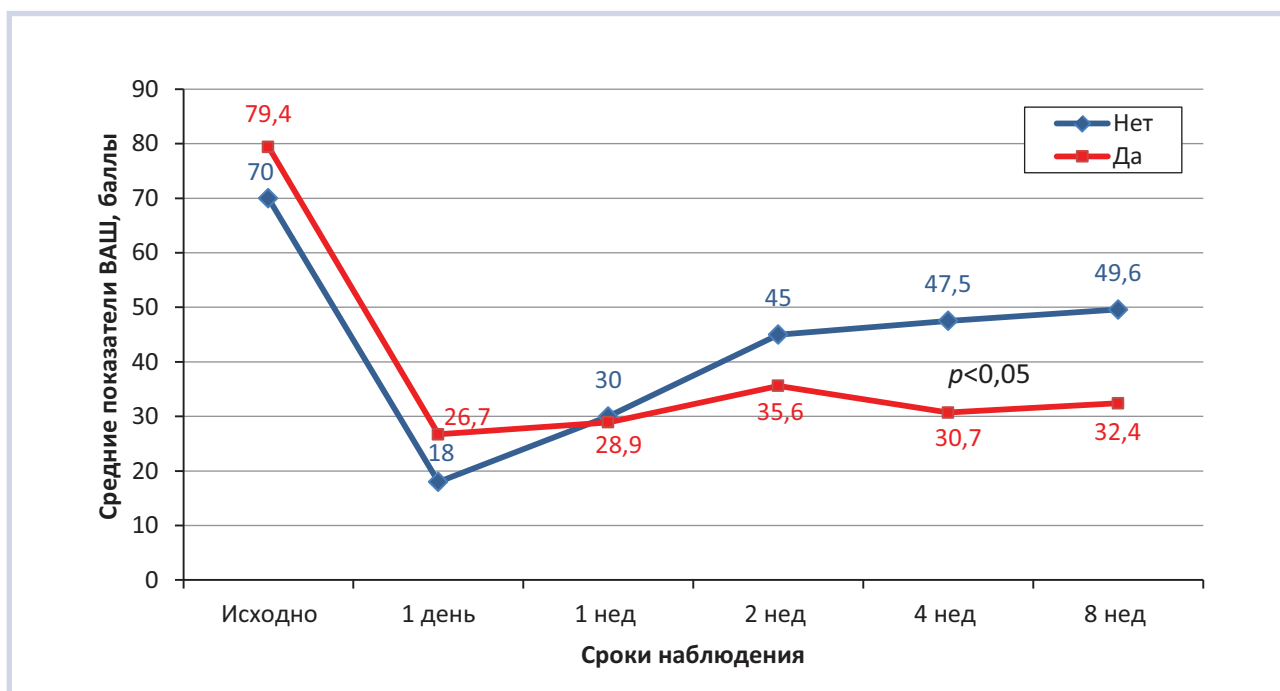


Рис. 8. Динамика БС в зависимости от факта дополнительного билатерального введения раствора нейролитика.

должительностью персистенции достигнутого обезболивающего эффекта.

2. В ближайшие сроки после ЭУС-НЛ (ВАШ₂₋₄) интенсивность БС достоверно ($p < 0,05$) снижается по сравнению с исходной, однако при этом БС имеет тенденцию ($p > 0,05$) к постепенному усилению интенсивности в более поздние сроки (ВАШ_{5,6}).

3. Выявлены наиболее типичные сценарии динамики БС после проведения ЭУС-НЛ, знание которых позволяет при планировании трансгастрального НЛ моделировать варианты «поведения» БС после выполнения ЭУС-НЛ.

4. На эффективность ЭУС-НЛ влияют такие факторы (из числа клинических), как диагноз основного заболевания, стадия опухолевого пора-

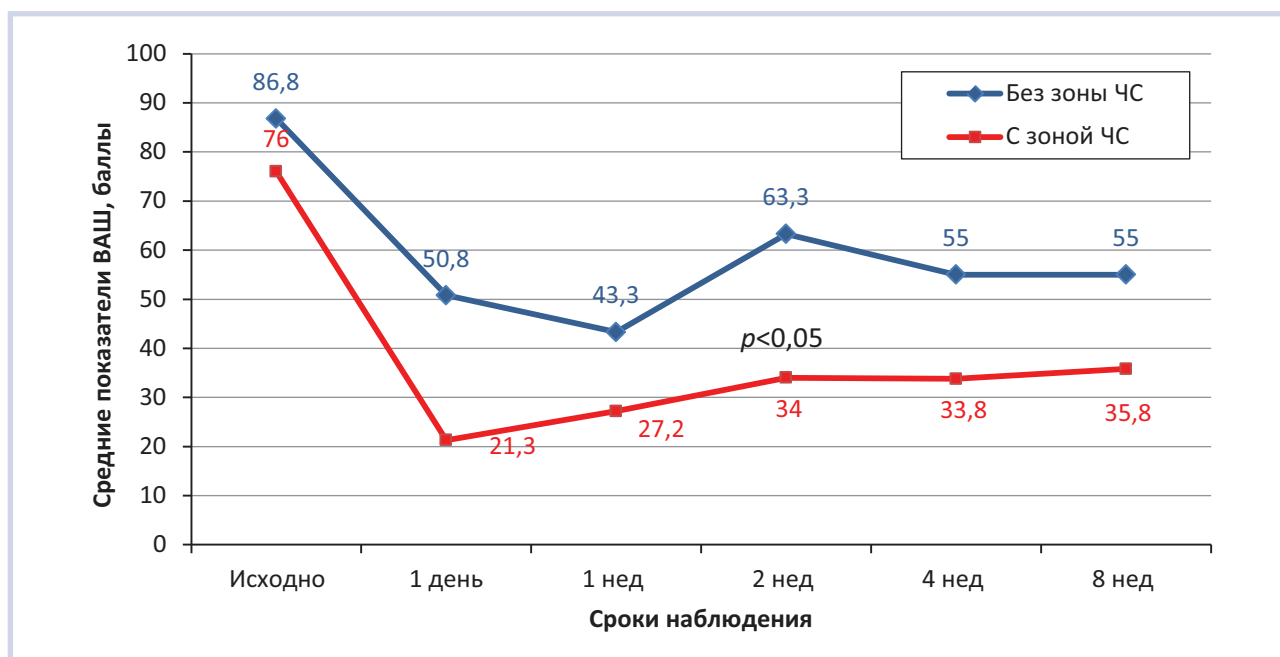


Рис. 9. Динамика БС после билатерального введения раствора нейрוליтика с/без спиртовой инфильтрации зоны чревного ствола.

жения (у онкологических больных), общее состояние пациента, оцениваемое по шкале ECOG, а также факт перенесенного в прошлом хирургического вмешательства на органах брюшной полости.

5. Значимое влияние на искомый результат ЭУС-НЛ оказывают особенности выполнения лечебного вмешательства: вид анестетика (эффект от

применения наропина превосходит таковой от маркаиана), достаточный объем вводимого раствора анестетика, достаточный объем вводимого раствора нейрוליтика (этанол), а также факт дополнительно билатерального введения раствора этанола при обязательной спиртовой инфильтрации зоны расположения нервных ганглиев чревного сплетения.

ЛИТЕРАТУРА

- Mantyh P, Clohisy D, Koltzenburg M, Hunt S. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):201-209.
- Гарин А.М., Базин И.С. *Злокачественные опухоли пищеварительной системы*. Инфомедиа Паблишерз; 2003.
- Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2002;(1):39-42.
- Mayer E, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011;62:381-396.
- Grover M, Drossman D. Functional abdominal pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):391-398.
- Mayerle J, Hoffmayster, Witt H, Lerkh M, Mössner J. Chronic pankreatit-Opredeleniye, etiology, inspection and Dtsch. *Arztebl Int*. 2013;110(22):387-393. doi:10.3238/arztebl.2013.0387
- Todd K, Reber A. Prognostic considerations in Pancreatic cancer. *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer*. Ch. 17. 2001:274.
- The three-stage scheme of anesthesia in cancer, the recommended WHO*. «Cancer Pain Relief», WHO; 1986.
- Penman I. Coeliac plexus neurolysis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(5):761-766.
- Penman I, Rösch T. EUS 2008 Working Group EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided celiac plexus neurolysis/block (with video). *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2 Suppl):S28-S31.
- LeBlanc J, Al-Haddad M, McHenry L, Sherman S, Juan M, McGreevy K, Johnson C, Howard TJ, Lillemoie KD, DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1300-1307.
- Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3541-3546.
- Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Нечипай А.М., Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Тюрин И.Е., Молчанов Г.В. Нейролиз в лечении хронической боли в онкологии. *Вестник Московского онкологического общества*. 2010;12:3-6.
- Vranken JH, Zuurmond WW, Van Kemenade FJ, Dzoljic M. Neurohistopathologic findings after a neurolytic celiac plexus block with alcohol in patients with pancreatic cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:827-830.
- Seicean A. Celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: the endoscopic ultrasound approach. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):110-111.
- Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolyticceliac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1995;80(2):290-295.

doi: 10.17116/dokgastro20165427-35

Зубчатые образования толстой кишки

B.B. VESELOV

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Цель — оценка возможностей эндоскопической диагностики зубчатых аденом толстой кишки, их дифференциальной диагностики от гиперпластических полипов и плоских аденоматозных образований на основании обзора источников литературы. **Материал и методы.** В работе представлена критическая оценка информации об эпидемиологии, канцерогенезе, проблемах выявления, идентификации, дифференциальной диагностики и способах лечения зубчатых аденом толстой кишки, содержащейся в 48 источниках литературы отечественных и зарубежных авторов. **Результаты.** Среди зубчатых образований толстой кишки выделяют: гиперпластические полипы, «сидячие» зубчатые аденомы без дисплазии и с дисплазией эпителия и традиционные зубчатые аденомы. Частота их встречаемости в популяции составляет, по разным данным, от 0,6 до 1,8%, встречаемость очагов тяжелой дисплазии или фокусов внутрислизистого рака в «сидячих» неоплазиях колеблется от 4 до 37%, а зубчатые аденокарциномы составляют около 7,5% от числа всех колоректальных раков. Приоритетная роль в диагностике зубчатых образований отведена видеокOLONOSКОПИИ высокого разрешения, позволяющей выявлять последние как при рутинном эндоскопическом осмотре в белом свете, так и в условиях применения оптического увеличения, хромоскопии, при осмотре в узком спектре света. «Сидячие» зубчатые неоплазии являются прекурсором рака толстой кишки и требуют удаления, в отличие от похожих на них гиперпластических полипов, которые не озлокачиваются и подлежат динамическому наблюдению. Основными характерными признаками «сидячих» зубчатых аденом являются: слизистая «шапочка» на поверхности образования, II-O тип строения ямок эпителия (по Т. Kimura), капиллярная сеть I типа (по Sano). Основным способом лечения «сидячих» зубчатых аденом является внутрислизистая эндоскопическая электрорезекция слизистой оболочки кишки вместе с опухолью. **Заключение.** «Сидячие» зубчатые образования толстой кишки представляют собой объект для всестороннего клинического исследования, так как обладают высоким риском злокачественной трансформации и до настоящего времени остаются в недостаточной степени изученными.

Ключевые слова: колоноскопия, «сидячие» зубчатые аденомы, гиперпластические полипы.

Serrated lesions of the colon

V.V. VESELOV

Federal state budgetary educational institution «Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. The objective of the present review article was to estimate the possibilities for endoscopic diagnostics of serrated adenomas of the colon including differential diagnostics between these lesions, hyperplastic polyps, and flat adenomatous structures based on the data in the available literature publications. **Materials and methods.** The critical evaluation of the published information concerning epidemiology, carcinogenesis, detection and identification, differential diagnostics, as well as the methods for the surgical treatment of serrated adenomas of the colon has been undertaken. We looked through 48 relevant literature sources found in the domestic and foreign periodicals. **Results.** The serrated lesions of the colon are categorized into the following groups: hyperplastic polyps, «sessile» serrated adenomas associated and not associated with epithelial dysplasia, conventional serrated adenomas. Their prevalence in the general population varies, according to different authors, from 0.6% to 1.8% whereas the foci of severe dysplasia or intramucosal cancer occur inside «sessile» neoplasms at a frequency from 4% to 37%, while serrated adenocarcinomas account for almost 7.5% of all colorectal cancers. The leading role in diagnostics of serrated lesions of the colon is assigned to high-definition videocolonoscopy that enables the surgeons to detect these structures during both the routine endoscopic examination in the white light, under optical magnification, and the in the narrow light spectrum. «Sessile» serrated neoplasms serve as precursors of colonic cancer and need to be extirpated unlike the hyperplastic polyps resembling them that do not necessarily undergo malignization and are therefore subject to dynamic observation. The main characteristic features of serrated adenomas include a mucous «cap» at their surface, the type II-O structure of the epithelial pits (as described by T. Kimura), and the type I capillary network (see Sano et al.). The main method for the treatment of «sessile» serrated adenomas is endoscopic intraluminal electrical resection of the intestinal mucosa together with the tumour. **Conclusion.** «Sessile» serrated neoplasms of the colon are the objects of comprehensive clinical investigations by virtue of their pronounced tendency toward malignant transformation; thus far, they remain poorly studied.

Keywords: colonoscopy, «sessile» serrated adenomas, hyperplastic polyps.

Зубчатые образования являются редкими и близкими по морфологическому строению к гиперпластическим полипам видами эпителиальных новообразований толстой кишки. Большая часть гиперпластических полипов не являются истинными новообразованиями, тем не менее, некоторые из них могут обладать злокачественным потенциа-

лом. В гиперпластических полипах можно обнаружить фокусы внутриэпителиальной неоплазии, подобные таковой в классических тубулярных, тубулярно-ворсинчатых и ворсинчатых аденомах с различной степенью дисплазии, что обуславливает риск развития колоректального рака. Зубчатые образования представляют собой новообразования с

высоким потенциалом трансформации в аденокарциному [1].

Впервые зубчатая аденома была описана в 1970 г. Н. Goldman, S. Ming и D. Nickock на примере случая заболевания 42-летнего мужчины, у которого было диагностировано множество зубчатых полипов размером от 0,7 до 1,5 см [2]. Особый интерес исследователей вызвало наблюдение случаев аденоматозной трансформации полипа, поскольку возможность подобных метаморфоз в то время считалась спорной. Специалисты длительное время предполагали неопухолевую природу зубчатых полипов, несмотря на ряд сообщений, в которых приводились факты развития аденокарциномы из зубчатых образований. В последующем с ростом числа наблюдений и тематических публикаций данная проблема привлекала к себе все большее внимание исследователей. В 1990-е годы был опубликован ряд работ, положивших начало современным представлениям о зубчатых образованиях.

К настоящему времени посвященные зубчатым образованиям клинические исследования в большинстве своем ретроспективные, что не позволяет достоверно выделить факторы риска развития рака в таких образованиях, а также выработать четкие критерии их малигнизации. Несмотря на то, что зубчатые новообразования впервые были описаны более четырех десятилетий назад, они остаются одним из самых малоизученных и недостаточно точно идентифицируемых видов кишечных полипов. Вышеизложенный факт подтверждается фенотипическим разнообразием зубчатых полипов, что вызывает дополнительные сомнения в «самостоятельности» зубчатой аденомы как нозологической единицы. Существует точка зрения, что зубчатый полипоз представляет собой группу заболеваний, а не отдельную нозологическую единицу, что может быть как следствием недостаточной разработки данной проблемы, так и признаком выхода диагноза «зубчатая аденома» за рамки самостоятельной нозологической единицы [3].

Риск развития зубчатых образований толстой кишки предопределяют характерные для развития обычной аденомы факторы: потребление алкоголя, курение, алиментарный дефицит фолиевой кислоты, высокий индекс массы тела. Курение является значимым фактором риска развития полипов: у курящих выше и риск развития зубчатых полипов относительно прочих аденом. В то же время взаимосвязь между курением и злокачественными новообразованиями прямой кишки менее значима: феномен парадокс-курение (the smoking paradox) [4, 5]. «Парадокс-курение» заключается в том, что выявлена тенденция к задержке малигнизации зубчатых аденом: у курящих пациенток средний возраст для

начала развития рака составил 63 года, у некурящих — 50 лет [6]. В данном случае курение может приносить противовоспалительный эффект, поскольку предполагается, что воспалительный процесс ответственен за развитие опухолевой прогрессии зубчатых полипов. При изучении факторов риска в популяции было установлено, что прием противовоспалительных препаратов снижает риск развития зубчатых полипов. Данный феномен до конца не изучен, но его клинический потенциал представляется достаточно значимым в перспективе применения нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с зубчатым полипозом. Вышеописанное в большей мере характерно для женщин, что в свою очередь открывает возможности дополнительного направления научно-клинических исследований, ассоциированных с полом пациентов.

Частота встречаемости зубчатых образований в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 0,6 до 1,8%. Истинную частоту встречаемости этих новообразований оценить достаточно сложно, что связано с объективными трудностями эндоскопической и гистологической дифференциальной диагностики, сложностью их различения от схожих с ними гиперпластических полипов. Встречаемость дисплазии тяжелой степени или фокусов внутрислизистого рака в зубчатых аденомах колеблется от 4 до 37% [7—9]. Такой диссонанс в оценках разными исследователями злокачественного потенциала зубчатых аденом является свидетельством недостаточной изученности последних, а также неоднозначной трактовки врачами-эндоскопистами и патоморфологами обнаруженных образований как принадлежащих, либо как не принадлежащих зубчатому неоплазиям.

Зубчатые аденомы встречаются на всем протяжении толстой кишки, причем до 37% от их общего числа — в правых отделах ободочной кишки, при этом прослеживается зависимость их морфологического строения от особенностей расположения. Образования, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, имеют более расширенные крипты и более выраженную зубчатость в базальном сегменте крипт, чем те, что расположены в дистальных ее отделах [10]. «Традиционные» зубчатые аденомы в виде полиповидных образований встречаются преимущественно в дистальных отделах толстой кишки; в проксимальных отделах толстой кишки зубчатые аденомы описываются исследователями как непалиповидные новообразования слизистой оболочки. Полиповидные зубчатые аденомы (традиционные) чаще выявляют у мужчин, они реже прогрессируют в рак. Зубчатые образования, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, характеризуют как неоплазии на широком осно-

вании: они более крупные по сравнению с традиционными зубчатыми аденомами. Зубчатые полипы небольших размеров распределяются по всей ободочной части толстой кишки. Дистально расположенные образования имеют менее выраженное основание и выглядят как зубчатые аденомы слизистой оболочки кишечника, внешне менее похожи на «классические» полипы [11]. Характерная особенность зубчатых полипов, отличающая последние от спорадических полипов, — их многочисленность.

Четкие диагностические критерии зубчатого полипоза толстой кишки в зарубежной литературе не указаны. Это связано с различиями морфологического строения, расположения, численности полипов, а также с недостаточной изученностью вопроса о зубчатом полипозе как самостоятельной нозологической единицы. Клинические исследования (по данным публикаций за 2010—2012 гг.) проводятся достаточно активно, но однозначных выводов о результатах изучения актуальной проблемы пока что не получено. То же относится и к систематизации представлений о рациональной классификации зубчатых новообразований. Наиболее часто встречается разделение зубчатых полипов на диспластические (*dysplastic*) и недиспластические (*nondysplastic*), что отображает различия в потенциале их злокачественной трансформации.

К настоящему времени описаны три типа зубчатых образований: «сидячая» зубчатая аденома (*sessile serrated adenoma*), классическая зубчатая аденома (*traditional serrated adenoma*) и смешанный тип полипа (*mixed polyp*). Эти три типа зубчатых неоплазий обладают тонкими архитектурными различиями, но в одинаковой степени выраженным канцерогенным потенциалом [12].

«Сидячая» зубчатая аденома (*SSA*) описана в 2003 г. E. Torlakovic и соавт. [13]. Морфологически *SSA* занимает положение между классической зубчатой аденомой (*TSA*) и обычным гиперпластическим полипом. *SSA* внешне напоминает «сидячий» полип, но имеет ветвящееся расширение у основания и склонна к боковому росту в подслизистом слое толстой кишки. *SSA* была признана в качестве прекурсора дисплазии в развитии аденокарциномы [14] и считается самым агрессивным и самым распространенным типом среди всех зубчатых образований толстой кишки. Так как от момента открытия данного типа неоплазий прошло недостаточно времени для проведения обстоятельных исследований, естественный ход развития данного заболевания и риск раковой прогрессии достоверно не определены. Эндоскопически «сидячая» зубчатая аденома, как правило, «бледное» образование, «опирающееся» на складки слизистой оболочки. *SSA* чаще встречается в проксимальных отделах толстой кишки у

женщин среднего возраста и достигает более крупных размеров, чем другие зубчатые образования.

Классическая (традиционная) зубчатая аденома — *TSA* — может нести в себе как низкий, так и высокий потенциал развития эпителиальной дисплазии. *TSA* встречается достаточно редко и составляет менее 1% от числа всех полипов [15]. Она характеризуется дисплазией эпителия, рифленным типом поверхности и такими цитологическими признаками, как удлинение ядер, эозинофильная цитоплазма эпителиоцитов. *TSA* обладает ножкой, располагается преимущественно в левых отделах толстой кишки, что легко определяется во время колоноскопии. По внешнему виду *TSA* может напоминать аденоматозный полип.

Зубчатые полипы смешанного типа представляют собой комбинацию гиперпластического полипа с образованием, обладающим зубчатой архитектурой. Эти полипы формируются, как правило, в правых отделах толстой кишки, небольших размеров, внешне напоминают обычные аденомы.

Зубчатые аденомы более распространены у мужчин, чем у женщин (примерное соотношение — 2:1), средний возраст которых к моменту установления диагноза составляет 60—65 лет [9]. Другие авторы указывают гораздо более широкий возрастной диапазон к инициации заболевания: от 11 до 83 лет [16, 17]. Возраст пациентов к моменту диагностики зубчатых полипов ассоциируют с возрастом манифестации клинической симптоматики, основные проявления которой — кишечные кровотечения, изменения в характере дефекации, абдоминальные боли. Результаты крупных исследований, проведенных в Нидерландах, показали, что риск зубчатого полипоза у родственников первой степени родства в 5 раз выше, чем в среднем в популяции [18]. Данные некоторых исследований показывают, что зубчатый полипоз более характерен для популяции северо-западных европейцев. Это подтверждают результаты проведенного в Новой Зеландии исследования, в котором все диагностированные 24 случая зубчатых полипов наблюдались исключительно у пациентов европейского происхождения [19]. Несмотря на высокий риск зубчатого полипоза у родственников заболевших, отсутствуют общепринятые рекомендации в отношении обследования лиц, входящих в группу риска. Показано, что в ряде случаев зубчатые полипы у членов семей заболевших могут развиваться в промежутке от 12 мес до 5 лет (от момента выполнения предыдущей колоноскопии, не выявившей соответствующих изменений со стороны толстой кишки). Вопрос о необходимой периодичности контрольных обследований родственников пациентов с зубчатыми аденомами остается открытым [20]. Предлагается обследовать ближайших

родственников пациентов на протяжении последующих 5 лет (в это время риск развития зубчатого полипоза является наиболее высоким), периодичность таких осмотров не установлена и варьирует в пределах от 1 года до 3 лет.

Отсутствуют систематические исследования количества случаев колоректального рака, возникающего по «зубчатому» пути развития. М. Mäkinen и соавт. при исследовании удаленных фрагментов толстой кишки у пациентов с колоректальным раком в 5,8% случаев выявили резидуальные зубчатые аденомы [21]. Такие формы рака располагаются преимущественно в слепой (52%) и прямой (33%) кишке. Эти данные свидетельствуют о том, что некоторая часть злокачественных опухолей в дистальных отделах кишки развивается из зубчатых аденом. Выявление и последующее эндоскопическое удаление колоректальных новообразований, включая аденоматозные полипы и ранние раки, улучшило результаты лечения колоректального рака в развитых странах (особенно в Японии). Данная тактика основана на признании концепции последовательного развития рака из аденоматозного полипа через зубчатую аденому [22].

До обнаружения и описания феномена зубчатых полипов существовала единая концепция колоректального канцерогенеза через каскад трансформации аденомы в карциному. Результаты наблюдений конца 90-х годов XX века показали, что некоторые зубчатые новообразования могут тоже выступать как предраковые поражения слизистой толстой кишки. В 1983 г. J. Jass предложил революционную теорию о взаимосвязи гиперпластических полипов и колоректального рака, установив новую концепцию канцерогенеза: «гиперплазия→карцинома» [23]. Изучение молекулярного механизма трансформации зубчатого полипа в рак позволило отойти от ранее считавшейся универсальной концепции «аденома—рак», сделав предположение, что зубчатая неоплазия является собой субстрат, в котором реализуется ранее неизвестный, а поэтому неизученный «зубчатый» механизм трансформации предраковых изменений слизистой толстой кишки в карциному [24]. Это утверждение находит доказательства в многочисленных «семейных» исследованиях по выявлению персонального и семейного риска малигнизации полипов толстой кишки [25].

В исследовании, проведенном в Корее в 2007 г., S. Song и соавт. [26] наблюдали 124 пациентов с зубчатыми образованиями в контрольном сравнении с 419 наблюдениями больных с обычными аденомами толстой кишки. Критериями постановки диагноза зубчатой аденомы были зубчатое строение не менее чем 20% кишечных крипт и характерные цитологические изменения клеточных ядер. Распространен-

ность интраэпителиальной неоплазии высокой степени или раков в зубчатых аденомах (3,2%) была ниже в сравнении с обычными аденомами (9,3%). Хотя большинство зубчатых образований на широком основании не перерождаются в рак, некоторые из них, особенно большие, расположенные в проксимальных отделах толстой кишки, могут быстро трансформироваться в зубчатую карциному. Большие новообразования в проксимальных отделах толстой кишки с преимущественно неполипозидным строением, определяемым при эндоскопическом исследовании, требуют особого внимания с целью раннего выявления малигнизирующихся зубчатых полипов. В категорию образований, которые могут встречаться в проксимальных отделах толстой кишки, входят зубчатые полипы на широком основании, а также предшественники незубчатых полипов, такие как плоские или слегка приподнятые аденомы, LST-образования.

Соотношение частот случаев рака, развивающегося из зубчатых и незубчатых полипов, можно определить довольно точно, так как колоректальные раки, развивающиеся из зубчатых образований, вдобавок к специфическим генетическим маркерам и микросателлитной нестабильности (microsatellite instability — MIS), имеют четкие гистологические особенности: персистентный зубчатый характер роста, скопления муцина, эозинофилию цитоплазмы клеток и отсутствие некрозов. Зубчатые аденокарциномы составляют около 7,5% всех колоректальных раков и 17,5% от числа карцином, расположенных в проксимальных отделах толстой кишки [27]. Частотная доля зубчатых карцином выше в проксимальных отделах ободочной кишки и в дистальной части прямой кишки.

Зубчатые аденомы могут иметь вид полипа на ножке, располагаться на широком основании или обладать стелющимся типом роста; в 66% случаев они представлены образованиями небольших размеров (от 0,2 до 0,6 см) [28]. В исследовании T. Morita и соавт. полиповидные формы зубчатых аденом, близкие по внешнему виду к незубчатому полипу, чаще встречались в дистальных отделах толстой кишки [8]. Размеры образований в 70% случаев не превышали 10 мм, в то время как стелющиеся формы зубчатых аденом чаще обнаруживали в проксимальной части толстой кишки, их размеры в 70% случаев превысили 10 мм. В исследовании С. Huang (2004 г.) зубчатые аденомы были представлены маленькими полипами со средним размером 3,5 мм (от 2 до 10 мм) для плоских полипов и 5,9 мм (от 2 до 20 мм) для полипов на широком основании [29]. Расположение зубчатых аденом коррелирует с возрастом больных: у более молодых пациентов зубчатые аденомы обнаруживаются в дистальных отделах, а у лиц старше 50 лет более чем

в 70% случаев диагностируются в проксимальных отделах толстой кишки. У молодых людей обнаруживается «генетическая предрасположенность слизистой оболочки» к формированию зубчатых полипов, обуславливая повышенный риск развития неоплазии [30]. Зубчатые аденомы менее 5 мм в диаметре эндоскопически невозможно отличить от гиперпластических полипов. В образованиях больших размеров отмечается незначительно выраженная дольчатость поверхности — этот признак более характерен для неоплазий со стелющимся типом роста.

Микроскопически зубчатая аденома соединяет в себе архитектуру гиперпластического полипа и цитологические особенности традиционной аденомы: пилообразную конфигурацию желез с дисплазией эпителия верхних отделов крипт и люменальной поверхности. Кроме того, отмечается цитоплазматическая эозинофилия, наличие бокаловидных клеток, отсутствие утолщения базальной мембраны под поверхностным эпителием, относительное исчезновение эндокринных клеток, формирование тубулярного и ворсинчатого компонента. Пролиферация эпителия в зубчатых аденомах происходит на уровне нижних отделов крипт, в чем проявляется уникальный характер генетического повреждения в этом типе колоректального полипа [31—34].

Гистогенетически зубчатая аденома близка к гиперпластическому полипу и имеет схожий с ним муцинозный иммунофенотип, который проявляется в мутации протоонкогенов *BRAF* и *KRAS*, экстенсивном метилировании ДНК и метаплазии с продукцией муцина MUC5AC [35]. Данной мутации не бывает при прогрессии незубчатых образований. Бокаловидные клетки MUC2 в зубчатых аденомах сохраняются, но происходит редукция интестинального муцина MUC4 по сравнению с неизменным кишечным эпителием и гиперпластическими полипами [36].

Выделяют два варианта генома зубчатых образований. Чаще (от 20 до 35% всех колоректальных карцином) после начальной мутации *BRAF* наступает эпигенетическая метиляция многих генов, инактивация генов MMR с «молчанием» гена *MLH1*. Такой профиль: CIN — отрицательный, MSI — высокая или низкая и CIMP — высокий (I и II типы по J. Jass) [37]. Считается, что прекурсором спорадической карциномы с высоким уровнем MSI является как незубчатая аденома, развившаяся вследствие соматической мутации в гене *MLH1*, так и зубчатое образование вследствие мутации *BRAF*, т.е. имеется определенное сродство зубчатых и незубчатых предшественников опухоли. Мутация по типу *BRAF* наиболее часто связана с «сидячей» зубчатой аденомой (SSA) и смешанными зубчатыми полипами. Данная мутация более характерна для поражений в проксимальных отделах толстого кишечника.

Реже наблюдается второй путь с начальной мутацией гена *KRAS*, за которой последуют эпигенетические метиляции многих генов, связанные с нарушением гена репарации ДНК *MGMT* и генов-супрессоров опухоли. Геномный профиль опухоли CIN — положительный на поздних стадиях прогрессии с потерей гетерозиготности, мутациями p53, низким уровнем MSI или ее отсутствием, низким уровнем CIMP. Этот профиль (III тип по J. Jass) более характерен для так называемых традиционных зубчатых аденом, чем для зубчатых образований на широком основании («сидячих»), однако он также наблюдается при реализации классической последовательности «аденома-карцинома» через незубчатые образования [37, 38]. Эти поражения чаще встречаются в дистальных отделах толстой кишки.

В диагностике зубчатых аденом приоритетная роль отведена колоноскопии. Колоноскопия способствует снижению числа случаев рака толстой кишки благодаря раннему выявлению и устранению изменений — предшественников карцином и снижению смертности после обнаружения и лечения рака на ранней, курабельной стадии. Использование современных эндоскопов высокой четкости с применением режима хромоэндоскопии способствует более успешной диагностике зубчатых образований. Удалось установить, что более 75% гиперпластических полипов являются зубчатыми [39]. Чаще всего такие гиперпластические полипы находятся на гребнях складок слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки.

Труднее для визуализации полипы, находящиеся в проксимальном отделе толстой кишки. Распространенность гиперпластических полипов варьируется от 5 до 40% по данным разных исследований. Однако, в отличие от обычных аденом, гиперпластические полипы, развиваясь в более раннем возрасте, не демонстрируют корреляции с возрастом пациентов. Гистологически гиперпластический полип демонстрирует схожесть с зубчатым полипом. Гиперпластические полипы делятся на три подтипа: микровезикулярный (microvesicular), кубическлеточный или богатый бокаловидными клетками (goblet-cell), и муцино-бедный (mucin-poor). Считается, что микровезикулярный тип может быть предшественником «сидячих» зубчатых образований, а богатый бокаловидными клетками — традиционных зубчатых аденом [40].

При эндоскопическом исследовании патологическая область на поверхности слизистой оболочки обнаруживается без увеличения и хромоскопии по наличию любого из следующих элементов: явная приподнятость или депрессия, изменение цвета слизистой оболочки, обрыв рисунка сети поверхностных капилляров [40].

Особое внимание эндоскописта требуется при исследовании слепой и восходящей ободочной кишки, где даже большие неполипвидные образования могут быть покрыты содержимым и плохо визуализироваться. Хромоскопия с индигокармином помогает обнаружить, оценить распространение и внешний вид поражения. Если размер прицельно не измерен, образование должно, по крайней мере, быть классифицировано как очень маленькое (≤ 5 мм), маленькое или промежуточное (6–9 мм), или большое (≥ 10 мм).

Роль колоноскопии в предупреждении колоректального рака заключается в следующем: во-первых, это диагностика рака на ранних операбельных стадиях, а также выявление предраковых заболеваний путем скрининга — выборочного (у бессимптомных пациентов) и организованного (у пациентов с положительными тестами на скрытую кровь в кале и у лиц из группы риска — родственников пациентов); во-вторых, использование колоноскопии как лечебной процедуры, предоставляющей возможность выполнения эндоскопической резекции/диссекции предраковых образований и поверхностных раков в случаях отсутствия массивной инвазии опухоли в подслизистый слой. Степень эффективности подобной тактики, обеспеченная колоноскопией, может быть изучена у пациентов без выявленной при колоноскопии патологии, и у пациентов, у которых при первичной колоноскопии были обнаружены и удалены неопластические образования. В связи с этим возникает проблема определения оптимальных интервалов времени, необходимых для эффективного мониторинга случаев путем проведения контрольных исследований [41].

Главные требования, предъявляемые к качественному проведению колоноскопии, заключаются в использовании видеокколоноскопов новых поколений с высокой разрешающей способностью, рутинном применении хромоскопии с индигокармином в качестве первого шага при оценке любого новообразования, которое, в свою очередь, должно быть отнесено к соответствующему подтипу согласно Парижской классификации. Такая последовательность должна быть отображена в протоколе исследования (так же, как и в патологоанатомическом отчете, если такое новообразование было удалено и исследовано морфологом). При подозрении на неоплазию высокой степени применяют эндоскопию с увеличением в сочетании с усилением четкости изображения для более точной оценки тяжести интраэпителиальной неоплазии, факта злокачественности образования и его инвазии в подслизистый слой. Качественный осмотр для постановки эндоскопического диагноза требует применения поэтапной методики как единственного средства защиты от гипер- или гиподиагностики и необоснованного выбора дальнейшей тактики [28].

Первым существенным шагом к реализации планов качественной диагностики является идеальная подготовка кишечника, так как любое твердое или жидкое содержимое, которое остается после подготовки на поверхности слизистой оболочки, может скрывать или маскировать небольшие неполипвидные поражения.

Второй шаг — выявление в ходе выполнения колоноскопии участков слизистой с аномальным строением при использовании режимов стандартной визуализации без технологий специализированной обработки изображения или хромоскопии. На данном этапе неполипвидные образования с легкостью могут быть пропущены, если врач-эндоскопист недостаточно обучен и не имеет опыта обнаружения незначительных изменений цвета слизистой оболочки и нарушения архитектоники субэпителиальных капилляров при установлении границ поражения. Выявлению зубчатых неоплазий при осмотре в белом свете способствует наличие налета светлой или желтоватой слизи, фиксированного на их поверхности [42].

Третьим шагом является идентификация образования. Рутинная хромоскопия с индигокармином (0,1–0,5% раствор) помогает обнаруживать краевую линию поражения, а также возвышение или депрессию его поверхности. Внешний вид поражения уточняется согласно категориям Парижской классификации. Хромоскопия с крезил-фиолетом (0,2% раствор) или кристалл-фиолетом (карболовым генциан-фиолетом, 0,05% раствор) отличается от хромоскопии с индигокармином более длительной фиксацией красителя, но использование этих красителей предназначено для облегчения визуализации мельчайших поражений, наблюдаемых при увеличении. Субэпителиальная капиллярная сеть исследуется в белом свете, без хромоскопии с небольшим увеличением или с использованием режима узкоспектральной эндоскопии (NBI, I-scan FICE, др.). Технология узкоспектральной эндоскопии сейчас является критерием стандарта для классификации особенностей сосудистого рисунка в неопластических и неопластических образованиях [43].

Оценка микроархитектоники поверхности эпителиального образования проводится с использованием увеличения в комбинации с хромоскопией или с эндоскопией с усилением четкости изображения. Определение типа ямочного рисунка используется для прогнозирования наиболее вероятного гистологического строения обнаруженного образования либо по классификации «pit pattern» S. Kudo, либо по классификации NICE (NBI International Colorectal Endoscopic Classification) [22]. При осмотре поверхности гиперпластических полипов определяется II тип ямочного рисунка по классификации «pit pattern» или I тип по NICE-классификации,

что в 95—96% случаев соответствует гиперпластическим полипам. Т. Kimura описал новый II-O тип ямок эпителия, который с чувствительностью 65% и специфичностью 97,3% свидетельствует о принадлежности образования SSA, но отсутствие такого типа ямок не отвергает наличие данной нозологии [44]. Ямки при II-O типе шире и круглее по сравнению с папиллярными и звездчатыми ямками при II типе по классификации S. Kudo. Согласно результатам, полученным М. Агаповым и соавт., и II-O тип кишечных ямок, и налет муцина на поверхности образования обладают относительно низкой чувствительностью и высокой специфичностью при дифференциальной диагностике зубчатых аденом от гиперпластических полипов, составляя соответственно 60 и 97% [42]. Другие авторы сообщают о более высокой чувствительности (84%) и более низкой специфичности (86%) типа II-O кишечных ямок при дифференциальной диагностике зубчатых аденом от гиперпластических полипов [45].

Традиционные зубчатые неоплазии — наименее изученные образования толстой кишки. Считают, что специфичными для них являются описанные Т. Fujii IIIH-тип («напоминающий лист папоротника» — «fern-like pit pattern») и IVH-тип («похожий на шишку» — «pinesone-like appearance») ямочного эпителия [46].

Четвертый шаг — постановка диагноза и выбор тактики клинического ведения с учетом особенностей морфологического строения новообразования и его локализации. Тактика предполагает выбор между динамическим наблюдением, эндоскопическим удалением или традиционным хирургическим вмешательством. Для эндоскопического удаления неполипозидных образований единым блоком может потребоваться применение сложной техники эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

До настоящего времени не разработаны универсальные, «обязывающие» клинические рекомендации по ведению пациентов с зубчатыми аденомами. Достоверно не определены и естественные пути развития таких новообразований при отсутствии факта их хирургического или эндоскопического удаления (длительное наблюдение). Более четкими представляются рекомендации, относящиеся к «сидячим» зубчатым аденомам (SSA). Даже в отсутствие признаков дисплазии такие аденомы должны подвергаться удалению с дальнейшим катamnестическим наблюдением на протяжении 2—6 мес [47]. Последующее наблюдение за пациентом должно основываться на результате изучения удаленного полипа (гистологическое исследование), наличии дополнительных факторов риска (размер полипов, количество полипов, наличие в семье случаев рака толстой кишки). Наличие эпителиальной дисплазии при

первоначальной или последующей эндоскопической оценке является показанием для иссечения новообразования и дальнейшего наблюдения за пациентом.

При выполнении диагностической биопсии необходимо получить адекватное количество материала для гистологического исследования. Следует избегать поверхностной биопсии, так как различия между зубчатыми аденомами и гиперпластическими полипами достоверно устанавливаются во время последующего гистологического исследования на основании данных архитектоники строения полипа. Особенно важно проводить качественную резекцию «сидячих» зубчатых полипов, так как SSA могут глубоко проникать в мышечную оболочку кишечной стенки. Несоблюдение полноценной эндоскопической резекции неоплазии увеличивает риск развития рака, также возможно повторное формирование полипа в месте его удаления, что увеличивает количество необходимых лечебных процедур и удлиняет время наблюдения за пациентом [48]. В том случае, если размеры образований слишком велики для эндоскопического удаления или неоплазии находятся в труднодоступных участках толстой кишки, может быть принято решение об их хирургическом удалении.

При диагностике и лечении больных с зубчатыми неоплазиями важно понимать, что из-за схожести визуальной эндоскопической и морфологической картины последних с гиперпластическими полипами ошибка в диагнозе может иметь серьезные последствия для пациента. Не может быть оспорена важность поиска надежных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих достоверно вычленять зубчатые неоплазии из совокупности схожих с ними гиперпластических полипов, для того чтобы предпринимать дифференцированную тактику в зависимости от истинной природы таких образований и от степени риска для пациента, обусловленной наличием и выраженностью их злокачественного потенциала.

Заключение

Зубчатые неоплазии толстой кишки представляют собой перспективный объект для всестороннего клинического исследования как недостаточно изученные эпителиальные поражения, обладающие высоким риском развития колоректального рака, для которых подтвержден наследственный характер передачи заболевания, из-за чего риск появления зубчатой аденомы у родственников первой линии родства пятикратно превышает аналогичный риск в популяции. Отсутствует ясность в вопросе о необходимости и в особенностях катamnестического наблюдения за пациентами, периодичности обследо-

вания членов их семей и др. До настоящего времени не разработаны стандарты клинического «ведения» больших с данной патологией.

Представляет ли собой зубчатая аденома самостоятельную нозологию, является ли группой заболеваний или же переходным состоянием в цепочке метаморфоз, направленных в сторону развития рака толстой кишки? Пока ответа на этот вопрос нет.

Установлено, что до 75% от числа «гиперпластических» полипов толстой кишки таковыми не являются, а в действительности представляют собой

трудно отличимые от гиперпластических полипов, но, в противовес последним, обладающие злокачественным потенциалом зубчатые аденомы. Следовательно, мы должны научиться достоверно различать эти неопластические поражения между собой.

Решение этой важной научно-практической задачи позволит улучшить результаты лечения больных с небольшими эпителиальными неоплазиями, направив интервенционную «агрессию» лишь на случаи предраковых или ранних злокачественных поражений слизистой толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biemer-Hüttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA, Ajioka Y, Watanabe H, Leggett BA, Jass JR. Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum. *J Histochem Cytochem.* 1999;47:1039-1047. doi:10.1177/002215549904700808
2. Goldman H, Ming S, Hickock DF. Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Archives of pathology.* 1970;89(4):349-354.
3. Snover D, Ahnen D, Burt R, Odze RD. Serrated Polyps of the Colon and Rectum and Serrated Polyposis. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon, France, 4th edition, 2010.
4. Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2002;11(10):1012-1018. doi:10.1158/1055-9965
5. Ji BT, Weissfeld JL, Chow WH, Huang WY, Schoen RE, Hayes RB. Tobacco smoking and colorectal hyperplastic and adenomatous polyps. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2006;15(5):897-901. doi:10.1158/1055-9965.epi-05-0883
6. Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ek-bom A, Askling J. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1697-1703. doi:10.1053/j.gastro.2010.02.007
7. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:524-537. doi:10.1097/00000478-199006000-00003
8. Morita T, Tamura S, Miyazaki J, Higashidani Y, Onishi S. Evaluation of endoscopic and histopathological features of serrated adenoma of the colon. *Endoscopy.* 2001;33(9):761-765. doi:10.1055/s-2001-16525
9. Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the endoscopist. *Endoscopy.* 2002;34(3):226-236. doi:10.1055/s-2002-20296
10. Baker K, Zhang Y, Jin C, Jass JR. Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colorectum: different lesions or a biological spectrum? *J Clin Pathol.* 2004;57:1089-1093. doi:10.1136/jcp.2004.016600
11. Jaramillo E, Watanabe M, Rubio C, Slezak P. Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings. *Endoscopy.* 1997;29:1-3. doi:10.1055/s-2007-1004052
12. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenoma. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:524-537. doi:10.1097/00000478-199006000-00003
13. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:65-81.
14. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:778-796. doi:10.1309/drfg0wfulg13ctk
15. Harvey NT, Ruszkiewicz A. Serrated neoplasia of the colorectum. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3792-3798. doi:10.3748/wjg.v13.i28.3792
16. Keljo J, Weinberg AG, Winick N, Tomlinson G. Rectal cancer in an 11-year-old girl with hyperplastic polyposis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1999;28(3):327-332. doi:10.1097/00005176-199903000-00023
17. Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut.* 2001;48:article A4. doi:10.1016/s0016-5085(01)83696-9
18. Buchanan D, Sweet K, Drini M, Jenkins MA, Win AK, Gattas M, Walsh MD, Clendenning M, McKeone D, Walters R, Roberts A, Young A, Hampel H, Hopper JL, Goldblatt J, George J, Suthers GK, Phillips K, Young GP, Chow E, Parry S, Woodall S, Tucker K, Muir A, Field M, Greening S, Gallinger S, Green J, Woods MO, Spaetgens R, de la Chapelle A, Macrae F, Walker NI, Jass JR, Young JP. Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: a genetics clinic study. *International Journal of Colorectal Disease.* 2010;25(6):703-712. doi:10.1007/s00384-010-0907-8
19. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *Journal of Clinical Pathology.* 2004;57(7):682-686. doi:10.1136/jcp.2003.015230
20. Azimuddin K, Stasik JJ, Khubchandani IT, Rosen L, Riether RD, Scarlatto M. Hyperplastic polyps: 'more than meets the eye'? Report of sixteen cases. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2000;43(9):1309-1313. doi:10.1007/bf02237443
21. Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol.* 2001;193:286-294. doi:10.1002/1096-9896(2000)9999:9999::aid-path800>3.0.co;2-2
22. Kudo S, Lambert R, Allen JJ, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A,

- Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(4):3-47.
doi:10.1016/j.gie.2008.07.052
23. Jass R, Lino H, Ruszkiewicz A, Painter D, Solomon MJ, Koorey DJ, Cohn D, Furlong KL, Walsh MD, Palazzo J, Edmonston TB, Fishel R, Young J, Leggett BA. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut.* 2000;47(1):43-49.
doi:10.1136/gut.47.1.43
24. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений (обзор литературы, продолжение) *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;107(7):4-12.
25. Voparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, Houben M, Cats A, van Hest LP, Fockens P, Dekker E. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2009;59(8):1094-1100.
doi:10.1136/gut.2009.185884
26. Song SY, Kim YH, Yu MK, Kim JH, Lee JM, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Paik SW, Rhee JC. Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1786-1790.
doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04356.x
27. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology.* 2007;50:131-150.
doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02548.x
28. Lambert R, Saito H, Saito Y. High-resolution endoscopy and early gastrointestinal cancer. Dawn in the East. *Endoscopy.* 2007;39:232-237.
doi:10.1055/s-2006-945109
29. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2242-2255.
doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40131.x
30. Hetzel T, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerda SR, Yang S, O'Brien MJ, Farraye FA. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2656-2664.
doi:10.1038/ajg.2010.315
31. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008;32:21-29.
doi:10.1097/pas.0b013e318157f002
32. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy as a screening modality for colorectal adenomas in older age groups? Findings in a cohort of the normal population aged 63-72 years. *Gut.* 1999;45(6):834-839.
doi:10.1136/gut.45.6.834
33. Iino H, Jass JR, Simms LA, Young J, Leggett B, Ajioka Y, Watanabe H. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol.* 1999;52:5-9.
doi:10.1136/jcp.52.1.5
34. Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ, Meagher AP, Williams DB, Ward RL. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of colon and rectum. *Mod Pathol.* 2003;16:417-423.
doi:10.1097/01.mp.0000068236.47471.db
35. Snover DC. Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:380-391.
doi:10.1309/v2eptljb3fghjl
36. Wynter CVA, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. *Gut.* 2004;53:573-580.
doi:10.1136/gut.2003.030841
37. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50:113-130.
doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x
38. Kim YH, Kakar S, Cun L, Deng G, Kim YS. Distinct CpG island methylation profiles and BRAF mutation status in serrated and adenomatous colorectal polyps. *Int J Cancer.* 2008;123:2587-2593.
doi:10.1002/ijc.23840
39. Jarrar W, Church JM, Fay S, Kalady MF. Is the phenotype mixed or mistaken? Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and hyperplastic polyposis syndrome. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2009;52(12):1949-55.
doi:10.1007/dcr.0b013e3181b5450c
40. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумак И.Н., Коляда И.А. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.* 2012;16(1):35-55.
41. Кашин С.В. Современные аспекты выполнения колоноскопии с целью скрининга полипов и колоректального рака. *Докладная гастроэнтерология.* 2014;3(3):57-67.
42. Агапов М.Ю., Сакаева М.Н., Рагулина Л.В. Зубчатые аденомы толстой кишки: клинико-морфологическая характеристика и клиническое значение. *Врач.* 2013;11:55-58.
43. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:278-283.
doi:10.1016/j.gie.2008.04.066
44. Kimura T, Yamamoto E, Yamano H, Suzuki H, Kamimae S, Nojima M, Sawada T, Ashida M, Yoshikawa K, Takagi R, Kato R, Harada T, Suzuki R, Maruyama R, Kai M, Imai K, Shinomura Y, Sugai T, Toyota M. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:460-469.
doi:10.1038/ajg.2011.457
45. Ishigooka S, Nomoto M, Obinata N. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps. *WJ Gastroenterol.* 2012;18(32):4308-4316.
doi:10.3748/wjg.v18.i32.4308
46. Зобнина М.В., Черкасова Л.М., Сапелкин А.П. Эндоскопическая диагностика зубчатых неоплазий толстой кишки. Сборник материалов конференции «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». Март 26-28. Санкт-Петербург; 2015. Ссылка активна на 20.12.2016. Доступно по: <http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/68-2015-god/tonkaya-i-tolstaya-kishka-krovotecheniya-iz-tonkoj-kishki-polipy-tolstoj-kishki/671-endoskopicheskaya-diagnostika-zubchatykh-neoplazij-tolstoj-kishki.html>
47. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:380-391.
doi:10.1309/v2eptljb3fghjl
48. Voparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, Houben M, Cats A, van Hest LP, Fockens P, Dekker E. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2010;59(8):1094-1100.
doi:10.1136/gut.2009.185884

doi: 10.17116/dokgastro20165436-43

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия: современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения

М.Д. БАЙДАРОВА*, асп. К.А. ТУПИКИН, к.м.н. О.И. АНДРЕЙЦЕВА

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия — редкое аутосомно-доминантное заболевание. Несмотря на определенные успехи в изучении его этиологии и патогенеза, тактика лечения остается недостаточно определенной. В данной обзорной статье представлено современное состояние проблемы, перечислены основные диагностические исследования и принципы медикаментозного и хирургического лечения.

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телеангиэктазия, диагностика, лечение.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: the topical problems of diagnostics and surgical treatment

M.D. BAYDAROVA, K.A. TUPIKIN, O.I. ANDREYTSEVA

Federal state budgetary institution «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Moscow, Russia

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a rare autosomal dominant disease. Despite some progress in the study of its etiology and pathogenesis, the treatment remains ill-defined. In this review article, the current state of the problem, the main diagnostic tests and principles of medicinal and surgical treatment of this pathology are considered.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, diagnostics, surgical treatment.

Проблема диагностики и лечения пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией (НГТ) (синоним: болезнь Рандю—Ослера—Вебера) отражена недостаточно. Тактика лечения при поражении внутренних органов остается во многих случаях спорной. Тем не менее, многие хирургические центры ежегодно сталкиваются с подобными пациентами. В этой связи представляется актуальным обобщение мирового опыта лечения данной категории больных.

Определение

Болезнь Рандю—Ослера—Вебера — редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиэктазий на коже, слизистых оболочках респираторного и пищеварительного трактов, артериовенозными мальформациями (АВМ) во внутренних органах.

История

В 1864 г. Н. Sutton впервые описал заболевание, проявляющееся рецидивирующими носовыми кровотечениями и телеангиэктазиями на коже и слизистых оболочках. В 1865 г. английский врач

В. Babington в журнале Lancet опубликовал статью «Наследственные носовые кровотечения», где отметил наследственный характер данного заболевания.

В 1876 г. J. Legg описал случай «гемофилии», проявляющейся рецидивирующими носовыми кровотечениями и множественными телеангиэктазиями. В октябре 1896 г. вышла статья Н. Rendu, в которой был описан случай рецидивирующих носовых кровотечений и телеангиэктазий у 52-летнего мужчины, продолжающихся с 12 лет. Автор подчеркнул бледность кожных покровов и множественные ангиомы у больных с НГТ и дифференцировал эту болезнь с гемофилией. Также исследователь предположил, что болезнь может иметь наследственный характер: у отца упомянутого пациента были рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и сосудистые «звездочки» на носу, языке, верхней губе, а мать и брат больного страдали рецидивирующими носовыми кровотечениями [1]. В 1900 г. W. Osler представил медицинской обществу троих пациентов с множественными сосудистыми поражениями и рецидивирующими носовыми кровотечениями. Он предположил, что заболевание носит наследственный характер, указав

на то, что двое пациентов были братом с сестрой, а семь членов их семьи из трех разных поколений имеют сходные симптомы [2]. В 1907 г. F. Weber подтвердил наследственный характер НГТ, опубликовав доклад о женщине и ее детях, у которых были гемангиомы на коже и слизистых оболочках [2]. С развитием гастроинтестинальной эндоскопии Renshaw описал «яркие красные просяные пятна размером с булавочную головку» на слизистой, характерные для НГТ.

Термин «наследственная геморрагическая телеангиэктазия» был введен в 1909 г. F. Hanes [3].

Эпидемиология

НГТ относится к редким заболеваниям с частотой встречаемости от 1:5000 до 1:10 000—100 000 человек [4—6].

Этиология и классификация

Общепринятой классификации НГТ в настоящее время не разработано. Описано пять генетических форм НГТ, обусловленных мутациями разных генов. Все эти мутации связаны с TGF β -сигнальным путем и выявляются у 90% больных с диагнозом НГТ, клинически подтвержденным согласно диагностическим критериям Curasao.

Первый вариант (НГТ-1) связан с мутацией гена эндоглина, который располагается на длинном плече 9-й хромосомы (9q33-q34.1) [7]. Примерно 53% больных НГТ имеют этот тип мутации [8, 9]. Результаты исследований генотипа и фенотипа показали, что у пациентов с НГТ-1 чаще наблюдаются легочные АВМ, чем при других подтипах НГТ [9, 10].

Второй вариант (НГТ-2) вызван мутацией гена активин-рецептороподобной киназы 1-го типа (activin-receptorlike kinase 1 — ALK-1), который располагается на 12-й хромосоме вблизи от центромеры (12q11-q14) [10, 11]. Эту мутацию обнаруживают у 47% пациентов с НГТ. При НГТ-2 симптомы появляются позже, чем при НГТ-1, и чаще наблюдаются поражения печени [8, 9].

В ходе дальнейших исследований выявили мутации на хромосомах 5q31.3-32 (НГТ-3) и 7p14 (НГТ-4), которые также являются причиной классической НГТ [13, 14].

В 2013 г. описан 5-й подтип НГТ, обусловленный мутацией фактора роста и дифференцировки (GDF2, также известный как морфогенетический белок 9), расположенного на 10q11.22. Такая мутация встречается у 1—2% пациентов с НГТ [15].

Мутация белка SMAD4, расположенного на 18q21.2, является причиной уникальной формы НГТ. Пациенты с мутацией SMAD4 имеют типичную клиническую картину НГТ, а также симптомы ювенильного полипоза [16, 17].

Патогенез

В патогенезе заболевания ведущую роль играют анатомические и функциональные изменения сосудов [18]. В результате поражения кровеносных сосудов различного калибра происходят дегенерация и гипоплазия мышечного и эластического слоев, развивается очаговое истончение стенок, а затем расширение просвета микрососудов. На ранней стадии патологического процесса развивается локальная дилатация посткапиллярной венулы с вовлечением всех слоев ее стенки. Затем это растяжение распространяется на артериолу, что в итоге приводит к формированию прямого их соединения без образования промежуточной капиллярной сети. Результатом этого процесса является снижение давления крови и скорости ее тока в артериолах.

Кровоточивость объясняется чрезвычайно легкой ранимостью сосудистой стенки в месте ангиоэктазии, а также повышением фибринолитической активности крови.

Клиника и диагностика

Носовые кровотечения — наиболее частое и раннее проявление НГТ. В 50—95% случаев они начинаются в возрасте до 20 лет (у трети больных — в возрасте до 10 лет), их периодичность в среднем составляет 18 эпизодов в месяц [4, 19]. В большинстве случаев частота и тяжесть кровотечений увеличиваются со временем [20—22]. У пациентов с носовыми кровотечениями часто развивается железодефицитная анемия [22]. Обследование пациентов с НГТ показало, что 70% из них нуждаются в восполнении дефицита железа, а 20% из них проводили, по крайней мере, 10 переливаний крови [23].

Характерные телеангиэктазии обычно имеют ярко-красный цвет, достигают 3—10 мм в диаметре, не пульсируют, бледнеют при надавливании, их количество медленно увеличивается со временем. В основном телеангиэктазии выявляются на коже лица, рук и слизистых оболочек; развиваются позже, чем появляются носовые кровотечения. Авторы одного исследования сообщили, что у 60% пациентов не возникало телеангиэктазий в течение 10—30 лет после первого носового кровотечения [4].

Частота поражения внутренних органов также увеличивается с возрастом, достигая максимума к 70 годам [4, 6, 24]. Часто висцеральные АВМ, особенно легочные, увеличиваются в размерах и клинически проявляются во время беременности, особенно во II и III триместрах [25].

Легочные АВМ наблюдаются у 15—50% больных НГТ [26—28]. В то же время, наличие артериовенозных шунтов в легких в 80—90% является проявлением болезни Рандю—Ослера—Вебера [28, 29]. Легочные АВМ при НГТ обычно имеют множественный

характер распространения и преимущественно поражают нижние доли легких [28а, 30]. У большинства пациентов легочные АВМ асимптомны [29, 30]. Однако эти сосудистые мальформации могут быть причиной право-левого шунтирования крови, что иногда проявляется гипоксией, одышкой и, в конечном итоге, легочной гипертензией [8, 31—33]. Основным симптомом легочных АВМ является одышка при физической нагрузке. Наиболее опасным осложнением право-левого шунтирования крови считают неврологические нарушения, развивающиеся вследствие парадоксальной эмболии. Хрупкие сосудистые мальформации могут разрываться и вызывать кровохарканье, а в редких случаях (8%) — жизнеугрожающие легочные кровотечения [25].

Наиболее часто церебральные сосудистые мальформации располагаются в головном мозге, реже — в спинном [34]. Распространен артериовенозный тип церебральных сосудистых мальформаций. Реже встречаются церебральные телеангиэктазии, кавернозные мальформации, мальформации вены Галена, венозные ангиомы и аневризмы. Эти мальформации, особенно при высоком артериальном давлении, могут кровоточить и быть причиной внутричерепных кровоизлияний и/или судорог. Средний возраст больных с внутричерепными кровоизлияниями при НГТ составляет 25 лет, реже оно может развиваться в неонатальном периоде [35—37].

Симптоматические спинальные АВМ встречаются редко, однако могут стать причиной серьезных потерь чувствительности и паралича в зависимости от уровня и степени поражения [34].

У 80% пациентов с НГТ, по данным эндоскопических исследований, имеются телеангиэктазии в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), у 15—45% из них развиваются ЖКК (обычно в возрасте 50—60 лет) [38—41]. Наиболее часто поражаемыми отделами ЖКТ являются желудок и тонкая кишка [27, 39]. Большинство телеангиэктазий бессимптомны или вызывают клинически незначимые кровотечения [40].

Поражения печени при НГТ наименее изучены. Печеночные АВМ наблюдаются у 40—75% пациентов с НГТ [42, 43]. Однако только у 8% они бывают симптоматическими [44, 45]. Печеночные АВМ в 2—4,5 раза чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, и их количество увеличивается с возрастом [10, 44]. Мальформации печени могут варьировать — от маленьких телеангиэктазий до больших артериовенозных фистул, приводящих к диффузному поражению печени. Клинические проявления зависят от преобладающего типа внутрипеченочного шунтирования: сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, ишемиче-

ская холангиопатия и мезентериальная ишемия связаны с шунтированием крови между печеночной артерией и печеночной веной, портальная гипертензия при шунтировании крови между воротной веной и печеночной артерией, печеночная энцефалопатия при шунтировании крови между воротной веной и печеночной веной [46—48]. Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом является наиболее частым проявлением печеночных АВМ [49]. Аномальные сосуды могут быть окружены фиброзной тканью, приводя к расширению портальных трактов или фокальному септальному фиброзу, но без образования узло-регенератов, как при циррозе [50]. Инструментальное обследование печени показано при наличии симптомов поражения печени или при отклонениях в функциональных тестах. Золотым стандартом является прямая ангиография. УЗИ, включая доплеровское исследование сосудов печени, является чувствительным и неинвазивным методом скрининговой диагностики. Высокой чувствительностью обладает компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

В 2014 г. Singh и соавт. предложили шкалу для определения рисков возникновения клинически значимого поражения печени, в которой учтен возраст, пол, уровень гемоглобина и щелочной фосфатазы [51].

Учитывая редкость заболевания и его скрытое течение, заподозрить НГТ возможно только при правильной оценке жалоб больного, данных осмотра и семейного анамнеза. Генетические методы диагностики являются вспомогательными, поскольку мутации генов выявляются в 90% случаев [6, 52—54].

В настоящее время для диагностики НГТ остаются актуальными критерии Curasao (1999 г):

- рецидивирующие спонтанные носовые кровотечения;
- множественные телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках;
- артериовенозные аневризмы внутренних органов (легких, головного и спинного мозга, печени, ЖКТ);
- наличие родственника первой линии родства, соответствующего первым трем критериям.

Диагноз считается подтвержденным, если у пациента имеются три или четыре критерия, возможным — при наличии двух критериев, сомнительным — менее двух критериев [55].

Не было проведено исследований для оценки чувствительности и специфичности критериев Curasao, однако, по мнению экспертов, они имеют большее диагностическое значение по сравнению с генетическим обследованием.

Применение генетических методов диагностики показано у детей с отсутствием клинических проявлений заболевания при наличии у родителей НГТ [36].

В соответствии с Международными рекомендациями обследование при НГТ включает следующие диагностические методы: определение уровня гемоглобина, ферритина крови, контрастную эхокардиографию и ультразвуковое доплеровское сканирование печени [6]. Также рекомендована магнитно-резонансная томография головного мозга.

Больным старше 35 лет показан ежегодный контроль уровня гемоглобина и гематокрита, эзофагогастродуоденоскопия при несоответствии уровня гемоглобина и интенсивности носовых кровотечений [56].

Лечение

В лечении НГТ руководствуются двумя основными принципами:

— контроль местных и общих симптомов (кровотечений различной локализации и их последствий);

— предотвращение осложнений, связанных с наличием АВМ в различных органах.

Лечение НГТ требует междисциплинарного подхода с привлечением гематолога, оториноларинголога, пульмонолога, интервенционного хирурга, невролога, нейрохирурга, генетика, кардиолога.

Цель неинвазивного ведения больных с носовыми кровотечениями — их профилактика: преимущественно меры, направленные на сохранение целостности слизистой оболочки носа. Для этих целей используются различные группы медикаментов: лубриканты (физиологический раствор, мази с антибиотиками), мази/кремы с гормональными препаратами, антифибринолитики [57—60]. Хирургическое лечение включает лазерные, химические и электрические методы эндоназальной коагуляции, дермопластику перегородки носа (пересадка кожи или буккальной слизистой), эмболизацию носовой артерии и закрытие носовой полости (операция Янга) [57, 61—66]. Для терапии острых носовых кровотечений наиболее часто используется тампонирование полости носа, однако удаление тампонов может привести к повторному кровотечению. Можно минимизировать возможное повреждение слизистой атравматическим тампонированием, используя лубриканты или пневматическое тампонирование [67, 68].

До недавнего времени лечение легочных АВМ осуществлялось путем хирургической резекции легкого. В последние годы методом выбора является эмболизация питающих мальформацию сосудов с помощью специальных спиралей и отделяемых надувных баллонов. Показанием к эмболизации

является наличие значительных легочных АВМ (обычно более 3 мм) даже при отсутствии симптомов [6]. Эмболизация этих мальформаций существенно снижает риск транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, абсцессов головного мозга, связанных с право-левым шунтированием крови [29]. Основными осложнениями этой процедуры являются плеврит, стенокардия, инфаркт легкого, транзиторная ишемическая атака и инсульт, которые наблюдаются менее чем у 1—2% пациентов (за исключением плеврита). Несмотря на эмболизацию, может наблюдаться реперфузия АВМ или увеличение в размерах других АВМ, в связи с чем рекомендуется повторная компьютерная томография органов грудной клетки в течение 6—12 мес после эмболизации, затем каждые 3 года [6].

В зависимости от локализации и размеров АВМ головного мозга для лечения могут применяться эмболизация АВМ, микрохирургические методики, использование стереотаксического радиоактивного облучения, а также их различные комбинации [35, 69].

Для пациентов с ЖКК рекомендован прием препаратов железа. Авторы некоторых небольших исследований предполагают, что гормональная (донокрин или эстроген/прогестерон) или антифибринолитическая (транексамовая кислота) терапия снижает частоту ЖКК, но в настоящий момент данных для рекомендации широкого применения указанных препаратов недостаточно [6]. Для остановки кровотечения из ЖКТ используют эндоскопическую лазерную коагуляцию или биполярную электрокоагуляцию, но их эффект временный [70].

В настоящий момент эффективной терапии заболеваний печени, вызванных НГТ, нет.

По данным ряда авторов, показанием для выполнения трансартериальной эмболизации АВМ является сочетание АВМ печени с тяжелой сердечной недостаточностью. Согласно международным рекомендациям эмболизация АВМ выполняется при наличии противопоказаний к трансплантации печени и сопряжена с большим уровнем послеоперационных осложнений и летальности. Тем не менее, по данным A. Chavan и соавт., смертность после эмболизации АВМ печени сопоставима со смертностью после пересадки печени, однако сопряжена с меньшим количеством осложнений [71—73]. Радиальным методом лечения печеночных АВМ является пересадка печени, а основными показаниями к ней — тяжелая сердечная недостаточность, билиарная ишемия, портальная гипертензия, отсутствие эффекта от эмболизации. Послеоперационная летальность составляет 10% [74—77].

По данным Z.-C. Liu и соавт., лигирование общей печеночной артерии и/или одной из ее ветвей обеспечивает коррекцию симптомов сердечной недостаточности и портальной гипертензии и улучшает качество жизни пациентов. Показаниями к лигированию печеночной артерии являются резистентная сердечная недостаточность (III—IV стадии по NYHA) и портальная гипертензия с асцитом и/или кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с дилатированной печеночной артерией или ее аневризмой при сохранной функции печени. Однако это данные одноцентрового ретроспективного исследования с ограниченным числом пациентов [78].

С открытием генетической основы НГТ внимание исследователей сконцентрировалось на лекарственной терапии, направленной на ангиогенез. Бевацизумаб является одним из таких препаратов. Он ингибирует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и применяется в настоящее время как химиотерапевтический препарат [79].

По данным S. Dupuis-Girod и соавт., лечение с помощью бевацизумаба (6 циклов) сопровождалось улучшением состояния пациентов и уменьшением степени сердечной недостаточности, вызванной вовлечением печени при НГТ. Однако данных для оценки эффективности предложенной терапии пока не достаточно [71, 79].

В настоящее время проводится клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности другого препарата, блокирующего VEGF — пазопаниба (clinicaltrials.gov NCT0224371).

Ряд ученых считает, что при НГТ проблема заключается не в неконтролируемом ангиогенезе, а в на-

рушении развития стенки сосудов. Талидомид был предложен в качестве возможной терапии НГТ [80—82]. Исследование 7 пациентов показало возросший уровень гемоглобина и уменьшение частоты кровотечений после лечения талидомидом по сравнению с контрольной группой пациентов, не принимавших этот препарат [80]. Тем не менее, несмотря на проводимые исследования в области консервативного лечения заболевания, в настоящее время преимущество отдают хирургическим методам лечения, в том числе и малоинвазивным.

Заключение

НГТ — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сосудистыми дисплазиями. Исследования в области генетики и регуляции ангиогенеза внесли значительный вклад в понимание этиологии и патогенеза НГТ. Скрининговое обследование при НГТ включает определение уровня гемоглобина, ферритина крови, контрастную эхокардиографию и ультразвуковое доплеровское сканирование печени (при наличии симптомов поражения печени). Лечение НГТ требует мультидисциплинарного подхода. Тактика лечения АВМ печени в отличие от АВМ других органов остается недостаточно определенной. Радикальным методом лечения печеночных АВМ является пересадка печени, однако она связана с дефицитом донорских органов. Рентгенэндоваскулярная окклюзия АВМ представляется перспективным и патогенетически обоснованным методом лечения печеночных АВМ, однако требует дальнейших мультицентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet.* 1992;29(8):527-530.
2. Prasad C, Chudley AE. History of genetics through philately: Sir William Osler (1849-1919) and the Osler-Weber-Rendu syndrome. *Clin Genet.* 2002;61(6):404-407.
3. Hanes F. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1909;20:63-73.
4. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet.* 1989;32(3):291-297.
5. Geisthoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler's disease): an interdisciplinary challenge. *HNO.* 2002;50(2):114-128.
6. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous ME, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJ, White RI, Young LH, Zarrabeitia R; HHT Foundation International — Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013
7. Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, Temperley I, Perembelon YF, Scott J, Seidman CE, Seidman JG. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet.* 1994;6(2):205-209.
8. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, Gedge F, Tang W, Coon H, Mao R. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A.* 2006;140(5):463-470.
9. Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel HK, Zanen P, Westermann KJ. Genotype-phenotype

- relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(21):2733-2739.
doi:10.1002/ajmg.a.32243
10. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Goizet C, Roume J, Rabilloud M, Saurin JC, Cottin V, Honnorat J, Coulet F, Giraud S, Calender A, Danesino C, Buscarini E, Plauchu H: Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med*. 2007;9(1):14-22.
 11. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, Westermann CJ. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2006;43(4):371-377.
 12. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, Assennato G, Guanti G. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM*. 2006;99(5):327-334.
 13. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet*. 2005;42(7):577-582.
 14. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, Tang W, Miller F, Mao R. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A*. 2006;140(20):2155-2162.
 15. Wooderchak-Donahue WL1, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, Young S, Plant P, Fülöp GT, Langa C, Morrell NW, Botella LM, Bernabeu C, Stevenson DA, Runo JR, Bayrak-Toydemir P. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet*. 2013;93(3):530-537.
doi:10.1016/j.ajhg.2013.07.004
 16. Iyer NK, Burke CA, Leach BH, Parambil JG. SMAD4 mutation and the combined syndrome of juvenile polyposis syndrome and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2010;65(8):745-746.
doi:10.1136/thx.2009.129932
 17. Williams JC, Hamilton JK, Shiller M, Fischer L, Deprisco G, Boland CR. Combined juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012;25(4):360-364.
 18. Braverman IM, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*. 1990;95(4):422-427.
 19. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, Lux A, McKinnon W, Marchuk D, Gutmacher A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet*. 2003;40(8):585-590.
 20. Assar OS, Friedman CM, White RI Jr. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 1991;101(9):977-980.
 21. Folz BJ, Tennie J, Lippert BM, Werner JA. Natural history and control of epistaxis in a group of German patients with Rendu-Osler-Weber disease. *Rhinology*. 2005;43(1):40-46.
 22. Dheyauldeen S, Abdelnoor M, Bachmann-Harildstad G. The natural history of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Norwegian population: a cross-sectional study. *Am J Rhinol Allergy*. 2001;25(4):214-218.
doi:10.2500/ajra.2011.25.3616
 23. Elphick A, Shovlin CL. Relationships between epistaxis migraines and triggers in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1521-1528.
doi:10.1002/lary.24526
 24. Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, MacLusky IB, Carpenter S, Letarte M, Ratjen F. Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009;34(4):875-881.
doi:10.1183/09031936.00030009
 25. Ference BA, Shannon TM, White RI, Zawin M, Burdge CM. Lifethreatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest*. 1994;106(5):1387-1390.
 26. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):643-661.
 27. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med*. 2000;248(3):255-262.
 28. Cottin V, Chinet T, Lavole A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM"O" P). Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(1):1-17.
 - 28a. Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(3):176-181.
 29. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, Kulinskaya E. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008;63(3):259-266.
 30. White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmllett EJ, Charnas L, Shuman K, Kim W, Kinnison M, Mitchell SE. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology*. 1988;169(3):663-669.
 31. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax*. 1999;54(8):714-729.
 32. Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J*. 2003;79(927):18-24.
 33. Bhatia S, Morrison JF, Bower TC, McGoon MD. Pulmonary hypertension in the setting of acquired systemic arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(7):908-912.
 34. Espinosa PS, Pettigrew LC, Berger JR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and spinal cord infarct: case report with a review of the neurological complications of HHT. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(5):484-491.
doi:10.1016/j.clineuro.2008.01.005
 35. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke*. 2001;32(4):877-882.
 36. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, Madan A, Barnes P, Hudgins L, Manning M. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002;109(1):E12.
 37. Saleh M, Carter MT, Latino GA, Dirks P, Ratjen F. Brain arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical presentation and anatomical distribution. *Pediatr Neurol*. 2013;49(6):445-450.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.021
 38. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. A population-based study on prevalence and mortality among Danish HHT patients. *Ugeskr Laeger*. 2000;162(25):3597-3601.

39. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI Jr, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(1):59-65.
40. Ingrosso M, Sabbà C, Pisani A, Principi M, Gallitelli M, Cirulli A, Francavilla A. Evidence of smallbowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy*. 2004;36(12):1074-1079.
41. Grève E, Moussata D, Gaudin JL, Lapalus MG, Giraud S, Dupuis-Girod S, Calender A, Plauchu H, Saurin JC. High diagnostic and clinical impact of small-bowel capsule endoscopy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia with overt digestive bleeding and/or severe anemia. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):760-767.
doi:10.1016/j.gie.2009.11.004
42. Ianora AAS, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology*. 2004;230(1):250-259.
43. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Buscarini L, Plauchu H, Zambelli A. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia — results of extensive screening. *Ultraschall Med*. 2004;25:348-355.
44. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI Jr, Sabbà C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int*. 2006;26(9):1040-1046.
45. Al-Saleh S, John PR, Letarte M, Faughnan ME, Belik J, Ratjen F. Symptomatic liver involvement in neonatal hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1615-e1620.
doi:10.1542/peds.2010-2366
46. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, Pollak JS, White RI Jr. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2000;343(13):931-936.
47. Ravard G, Soyer P, Boudiaf M, Terem C, Abitbol M, Yeh JF, Brouard R, Hamzi L, Rymer R. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: helical computed tomography features in 24 consecutive patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(4):488-495.
48. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, Lupinacci G, Brambilla G, Menozzi F, De Grazia F, Gazzaniga P, Inama G, Bonardi R, Blotta P, Forner P, Olivieri C, Perna A, Grosso M, Pongiglione G, Boccardi E, Pagella F, Rossi G, Zambelli A. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2166-2178.
doi:10.1007/s10620-011-1585-2
49. Memeo M, Scardapane A, De Blasi R, Sabbà C, Carella A, Angelelli G. Diagnostic imaging in the study of visceral involvement of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Radiol Med*. 2008;113(4):547-566.
doi:10.1007/s11547-008-0276-3
50. Martini GA. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an inborn error of vascular structure with multiple manifestations: a reappraisal. *Gut*. 1978;19(6):531-537.
51. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, Kremers WK, Pallanch JF, Krowka MJ, Kamath PS. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol*. 2014;61(1):124-131.
doi:10.1016/j.jhep.2014.02.028
52. Lenato GM, Lastella P, Di Giacomo MC, Resta N, Suppressa P, Pasculli G, Sabbà C, Guanti G. DHPLC-based mutation analysis of ENG and ALK-1 genes in HHT Italian population. *Hum Mutat*. 2006;27(2):213-214.
53. Olivieri C, Pagella F, Semino L, Lanzarini L, Valacca C, Pilotto A, Corno S, Scappaticci S, Manfredi G, Buscarini E, Danesino C. Analysis of ENG and ACVRL1 genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies. *J Hum Genet*. 2007;52(10):820-829.
54. Odorico JS, Hakim MN, Becker YT, Van der Werf W, Musat A, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M. Liver transplantation as definitive therapy for complications after arterial embolization for hepatic manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl Surg*. 1998;4(6):483-490.
55. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu—Osler—Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-67.
56. Kornelia EC Wirsching, Thomas S Kühnel. Update on Clinical Strategies in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia From an ENT Point of View. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2016.
doi:10.21053/ceo.2016.00318
57. McCaffrey TV, Kern EB, Lake CF. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Review of 80 cases. *Arch Otolaryngol*. 1977;103(11):627-630.
58. McCabe WP, Kelly AP Jr. Management of epistaxis in Osler-Weber-Rendu disease: recurrence of telangiectases within a nasal skin graft. *Plast Reconstr Surg*. 1972;50(2):114-118.
59. Bergler W, Sadick H, Gotte K, Riedel F, Hormann K. Topical estrogens combined with argon plasma coagulation in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(3):222-228.
60. Klepfish A, Berrebi A, Schattner A. Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med*. 2001;161(5):767.
61. Shah RK, Dhingra JK, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a review of 76 cases. *Laryngoscope*. 2002;112(5):767-773.
62. Mahoney EJ, Shapshay SM. Nd-YAG laser photocoagulation for epistaxis associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2005;115(2):373-375.
63. Werner JA, Lippert BM, Geisthoff UW, Rudert H. Nd:YAG laser therapy of recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(8):495-501.
64. Karapantzos I, Tsimpiris N, Goulis DG, Van Hoecke H, Van Cauwenberge P, Danielides V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd:YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(10):830-833.
65. Bergler W, Riedel F, Baker-Schreyer A, Juncker C, Hormann K. Argon plasma coagulation for the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 1999;109(1):15-20.
66. Siegel MB, Keane WM, Atkins JF Jr, Rosen MR. Control of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;105(5):675-679.
67. Elden L, Montanera W, Terbrugge K, Willinsky R, Lasjaunias P, Charles D. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(1):44-50.
68. Andersen PJ, Kjeldsen AD, Nepper-Rasmussen J. Selective embolization in the treatment of intractable epistaxis. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(3):293-297.

69. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg.* 2000;92(5):779-784.
70. Rutgeerts P, Van Gompel F, Geboes K, Vantrappen G, Broeckaert L, Coremans G. Long term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium Yag laser photocoagulation. *Gut.* 1985;26(6):586-593.
71. Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, Kirchhoff T, Schmuck B. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *European Journal of Radiology.* 2013;23(4):951-957.
72. Trotter J F, Suhocki P V, Lina J R, Martin LW, Parriah J L, Swantkowski T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia causing high output cardiac failure: treatment with transcatheter embolization. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(9):1569-1571.
73. Caselitz M, Wagner S, Chavan A, Gebel M, Bleck JS, Wu A, Schlitt HJ, Galanski M, Manns MP. Clinical outcome of transfemoral embolization in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Gut.* 1998;42(1):123-126.
74. Bauer T, Britton P, Lomas D, Wight D G, Friend P J, Alexander G J. Liver transplantation for hepatic arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Hepatol.* 1995;22(5):586-590.
75. Boillot O, Bianco F, Viale JP, Mion F, Mechet I, Gille D, Delaye J, Paliard P, Plauchu H. Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *Gastroenterology.* 1999;116(1):187-192.
76. Pfitzmann R, Heise M, Langrehr JM, Jonas S, Steinmüller T, Podrabsky P, Ewert R, Settmacher U, Neuhaus R, Neuhaus P. Liver transplantation for treatment of intrahepatic Osler's disease: first experience. *Transplantation.* 2001;72(2):237-241.
77. Azoulay D, Precetti S, Emile JF, Ichai P, Gillon MC, Duclos-Vallée JC, Visda S, Adam R, Castaing D, Samuel D, Bismuth H. Liver transplantation for intrahepatic Rendu-Osler-Weber's disease: the Paul Brousse hospital experience. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:828-834.
78. Liu ZC, Lu XF, Yang H, Liu HD, Song X, Ning SL, Xu YF, Chen YX. Clinical Outcomes of Patients with Severe Hepatic Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia After Banding of the Hepatic Artery and Banding/Ligation of Branches of the Hepatic Artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(4):594-601. doi:10.1016/j.ejvs.2015.12.020
79. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, Roux A, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Hatron PY, Lacombe P, Lorcerie B, Rivière S, Corre R, Giraud S, Bailly S, Paintaud G, Ternant D, Valette PJ, Plauchu H, Faure F. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA.* 2012;307(9):948-955.
80. Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, Bréant C, Mathivet T, Larrivière B, Thomas JL, Arthur HM, Westermann CJ, Disch F, Mager JJ, Snijder RJ, Eichmann A, Mummery CL. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med.* 2010;16(4):420-428. doi:10.1038/nm.2131
81. Alam MA, Sami S, Babu S. Successful treatment of bleeding gastrointestinal angiodysplasia in hereditary hemorrhagic telangiectasia with thalidomide. *BMJ Case Rep.* 2011. pii:bcr0820114585. doi:10.1136/bcr.08.2011.4585
82. Thalgott J, Dos-Santos-Luis D, Lebrin F. Pericytes as target in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet.* 2015;6:37. doi:10.3389/fgene.2015.00037

doi: 10.17116/dokgastro20165444-48

Применение ингибиторов протонной помпы у беременных: показания и выбор

К.м.н., доц. Е.С. ВЬЮЧНОВА*, д.м.н., проф. Г.Л. ЮРЕНЕВ, асп. Е.М. МИРОНОВА.

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

Симптомы кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) нередко являются причиной тяжелого течения беременности, особенно у женщин, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с мучительной изжогой или отрыжкой. Наиболее эффективными из современных лекарственных препаратов в терапии ГЭРБ и других КЗЗ, согласно результатам многочисленных доказательных исследований, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти средства составляют базовое лечение и входят во все последние рекомендации по диагностике и лечению КЗЗ. Однако до сих пор неоднозначно раскрыты вопросы об использовании ИПП у беременных. В статье изложены результаты клинических исследований и наблюдений, посвященных изучению безопасности назначения ИПП в данной группе больных. Особое внимание уделено омепразолу, о безопасности которого долгое время судили по данным исследований на животных с использованием больших доз, поэтому препарат экспертами FDA был отнесен к категории С. Это и было вынесено на обсуждение в данной статье, учитывая и тот факт, что в инструкции по использованию омепразола 20 мг (Омес 20 мг) содержит четкие показания к применению данного препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Ключевые слова: беременность, изжога, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, омепразол.

The application of proton pump inhibitors during pregnancy: the choice and indications for use

E.S. V'YUCHNOVA, G.L. YURENEV, E.M. MIRONOVA

Federal state budgetary educational institution «A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The symptoms of acid-dependent diseases (ADD) not infrequently complicate the normal course of pregnancy especially in the women presenting with gastroesophageal reflux disease (GERD) who suffer from severe heartburn or belching. The numerous evidence-based studies have demonstrated that proton pump inhibitors (PPI) are the most efficient of the currently available medications for the management of GERD and other acid-dependent diseases. Therapy with the use of these medicines makes up the basis for their safe and reliable treatment, their application is recommended in all recently published guidelines for the diagnostics and treatment of these conditions. However, the clinical feasibility of PPI therapy during pregnancy remains a matter of debate. The present article is focused on the analysis of the results of the clinical studies and observations carried out to evaluate the safety of PPI prescribed to the patients presenting with GERD and other ADD. The special emphasis is placed on the use of omeprazole the safety of which has until recently been estimated only based on the results of administration of its large doses to the experimental animals. For this reason, the FDA experts referred omeprazole to category C. This issue is brought up for discussion in the present article taking into consideration that the instruction for use of omeprazole 20 mg (Omez 20 mg) contains the clearly-defined indications for its application by the pregnant and breast-feeding women.

Keywords: pregnancy, heartburn, acid-dependent diseases, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, omeprazole.

Среди лекарственных средств, влияющих на желудочную секрецию, ингибиторы протонной помпы (ИПП) прочно заняли главенствующее положение в терапии кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), практически полностью вытеснив блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -блокаторы) и существенно снизив частоту приема пациентами антацидных средств [1]. За 30 лет использования ИПП показали высокую результативность в лечении больных, страдающих различными КЗЗ: гастроэзо-

фагеальной рефлюксной болезнью, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и желудка (ЯБЖ), эрозивно-язвенными поражениями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК), вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori*, а также функциональными расстройствами верхних отделов ЖКТ, клинические симптомы которых обусловлены гиперсекрецией гастроцитов. Российские

и международные стандарты, а также клинические рекомендации по диагностике и лечению КЗЗ, основываясь на огромном накопленном материале доказательной медицины, содержат четкие показания к назначению и схемы применения ИПП, отводя препаратам этой группы важнейшую роль [1, 2].

Тем не менее, достаточно часто практикующие врачи рекомендуют использование антацидов и/или H_2 -блокаторов. Около 30–50% беременных женщин принимают антациды во время беременности для лечения изжоги. Данные препараты подразделяют на всасывающиеся (натрия гидрокарбонат) и не всасывающиеся (магния гидроксид, кальция карбонат, алюминия фосфат и т.д.). Несмотря на способность натрия гидрокарбоната быстро купировать изжогу, действие его кратковременно и изжога вскоре возобновляется. Кроме того, натрий, всасывающийся в кишечнике, может привести к появлению отеков, что нежелательно для беременных. Не всасывающиеся антациды, имеющие высокую эффективность и слабую выраженность побочных явлений, допустимо назначать при беременности. На сегодняшний день большинство из них считаются безопасными и разрешены к применению в средних терапевтических дозах, но всегда следует помнить, что антациды могут адсорбировать другие лекарственные средства, принимаемые во время беременности. В первую очередь речь идет о препаратах железа, необходимых для лечения и профилактики анемии в период гестации.

Отсутствие тератогенного воздействия ранитидина (H_2 -блокатор) в экспериментальных условиях и клинической практике доказывает их безопасность во время беременности. Количество исследований по безопасности фамотидина и низатидина на сегодняшний день слишком мало, чтобы сделать однозначные выводы. Длительность клинического эффекта H_2 -блокаторов значительно меньше, что требует повышения частоты и дозы их приема, приводя к развитию нежелательных реакций — сухости в полости рта, изменению аппетита, нарушению стула и т.д. Однако в повседневной клинической практике для купирования симптомов КЗЗ: изжога, отрыжка, ощущение кислого вкуса во рту, боли или чувство жжения в эпигастрии, тошнота и т.д., акушеры и сами беременные используют ИПП (чаще омепразол).

Кислотоиндуцированные симптомы при беременности либо являются результатом обострения ранее существующих у пациентов КЗЗ, либо развиваются на фоне ряда процессов, характерных для периода гестации. В частности, показано, что вследствие гормональных изменений происходит нарушение тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, снижение чувствительности рецепторов, а при увеличении матки и общей массы тела наблюдается повышение

внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, нарушение моторно-эвакуаторных сокращений [3].

Данные манометрического исследования пищевода и желудка у 12 беременных, проведенного E. Bainbridge и соавт., показали снижение тонуса и двигательной активности верхних отделов ЖКТ, а также давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) при одновременном увеличении частоты антиперистальтических сокращений пищевода. Эти явления, по мнению авторов, способствуют развитию гастроэзофагеального рефлюкса во время беременности [4].

Функциональные нарушения сократительной способности ЖКТ во время гестации (гипомоторика, антиперистальтика), как правило, проходят после разрешения беременности и не беспокоят женщину в последующей жизни [3]. Повышенный расход энергии в организме беременной влечет за собой возрастание количества потребляемой пищи и, как следствие, повышение функциональной активности органов пищеварения [5]. Такие часто встречающиеся явления при беременности, как тошнота, запор, гиперсаливация, изменение вкусовых пристрастий, связанные с изменением секреторной и моторной функций пищеварительной системы (снижение скорости и амплитуды волн перистальтики пищевода, что нарушает его клиренс и замедляет желудочную эвакуацию), не препятствуют адекватному поступлению пищи в организм [6, 7].

По данным многих эпидемиологических исследований, более 60% беременных испытывают кислотоиндуцированные симптомы чаще 2 раз в неделю в различных триместрах беременности. Наиболее частым симптомом КЗЗ у беременных является изжога [8, 9]. Проявление изжоги только в период гестации при отсутствии хронического рецидивирующего заболевания определяют как изжогу беременных. Изжога — ведущий клинический симптом и главный диагностический критерий ГЭРБ. Длительное воздействие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода при забросе в него содержимого желудка и/или ДК ослабляет защитные механизмы слизистой оболочки, запускает процессы воспаления: окислительный стресс, активацию и дегрануляцию тучных клеток, высвобождение медиаторов воспаления и свободных радикалов, потенцирующих цитотоксический эффект [10]. Кроме того, снижение рН в полости пищевода менее 4,0 приводит к внутриклеточному ацидозу с последующей возможной деструкцией и развитием некроза эпителиоцитов пищевода с формированием эрозий и/или язв его слизистой оболочки [11, 12].

По результатам опубликованных в 2015 г. результатов исследования клинических проявлений ГЭРБ у 166 беременных, распространенность симптомов

ГЭРБ в I триместре беременности составила 16,9%, во II — 25,3% и в III — 51,2%. При этом внепищеводные проявления заболевания (кашель, бронхиальная астма) в период гестации встречались намного реже, чем в общей популяции больных ГЭРБ [13].

Симптомы КЗЗ, снижая аппетит, приводят к отказу или сокращению частоты приема пищи, удлинению промежутков между едой, что провоцирует рост функциональных расстройств органов пищеварения, обострение хронических заболеваний ЖКТ, способствует снижению массы тела беременной в I триместре. Высокая частота распространенности симптомов, индуцированных воздействием соляной кислоты на слизистую верхних отделов ЖКТ при гестации, требует своевременных и эффективных мер для их купирования. Это позволит обеспечить полноценное сбалансированное питание, улучшить процессы пищеварения матери и трофику эмбриона, а также повысить качество жизни будущей матери [8].

Наличие изжоги, кислой отрыжки и других симптомов, обусловленных негативным воздействием желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода, требует своевременной диагностики с определением тяжести заболевания и риска рецидива клинических проявлений после родоразрешения для выбора оптимальной терапии, предусматривающей модификацию образа жизни и курс медикаментозного лечения, при выборе которого важное место должно отводиться комплаенсу пациентов [12].

Результаты изучения безопасности использования ИПП у беременных приводятся в метаанализе S. Gill и соавт., выполненном на базе 60 исследований (134 940 пациентов) [14]. Было показано отсутствие взаимосвязи между приемом ИПП и риском развития патологии плода, самопроизвольных абортов или преждевременных родов. Это позволило сделать вывод о безопасности данной группы препаратов и рекомендовать их женщинам, имеющим кислотоиндуцированные симптомы в результате функциональных нарушений или обострений КЗЗ в период беременности. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA — Food and Drug Administration) присвоили препаратам этой группы категорию безопасности В.

Безопасность омепразола преимущественно изучалась в опытах на животных (крысы и кролики). При этом была установлена дозозависимая вероятность смерти плода, хотя тератогенные эффекты выявлены не были [15]. Кроме того, FDA были получены сведения о 12 случаях развития врожденных уродств у детей, матери которых принимали препарат в период после 13-й недели беременности (из них 5 случаев анэнцефалии и 1 — гидроцефалии) [16].

С другой стороны, в литературе описано большое число наблюдений, свидетельствующих о безопасности применения омепразола. М. Nagreg и соавт. наблюдали женщину, страдавшую синдромом Золлингера—Эллисона, которой омепразол назначали во время двух беременностей. Первый раз она получала препарат в дозе 120 мг в день начиная с 11-й недели и родила живого доношенного ребенка. Во время второй беременности — 180 мг омепразола и 450 мг циметидина в сутки и также родила здорового доношенного ребенка [17].

В исследовании G. Brunner и соавт. 9 женщин принимали от 20 до 60 мг омепразола во время беременности, причем 4 из них — в I триместре. Никаких осложнений течения беременности, аномалий развития или врожденных уродств у новорожденных отмечено не было, причем длительность наблюдения за детьми составила 12 лет [18].

Существуют и несколько проспективных исследований, подтверждающих безопасность ИПП и, в частности, омепразола у беременных. По данным Swedish Medical Birth Registry, был проведен анализ состояния 262 новорожденных, матери которых принимали омепразол на протяжении всей беременности [19]. Среди них было зарегистрировано 8 врожденных дефектов (3,1%). При этом распространенность врожденных аномалий в общей популяции по данным того же Регистра составила 3,9%. В другом проспективном когортном исследовании сравнивались исходы беременности трех групп женщин: в первую вошли 113 человек, принимавших омепразол; во вторую — 113 пациенток, принимавших H₂-блокаторы; и в третью — 113 женщин, не принимавших никаких антисекреторных лекарственных средств (группа контроля) [20]. Каких-либо значимых различий в исходах беременности между тремя группами пациенток (число живорожденных, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, кесаревых сечений, массы тела ребенка при рождении) выявлено не было [20]. Частота больших врожденных уродств у новорожденных, матери которых принимали омепразол в I триместре, составила 5,1% (у 4 из 78); а во второй и третьей группах — 3,1% (у 3 из 98) и 3% (у 2 из 66) соответственно. Риск развития врожденных уродств составил для омепразола 0,9, а циметидина и ранитидина — 1,3 и 1,5 соответственно. Существуют и другие наблюдения, результаты которых подтверждают безопасность применения омепразола в гестационный период. Так, по данным наблюдений в Великобритании и Италии, у 134 женщин, принимавших омепразол, родилось 139 живых новорожденных (в 11 случаях произошли преждевременные роды), у 5 (3,7%) имели место врожденные уродства, из них 2 — пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки) [21].

В Дании было проведено когортное исследование с целью выявления связи между приемом ИПП и риском развития серьезных врожденных дефектов. Сравнивали частоту развития патологии плода у женщин, принимавших ИПП за 4 нед до зачатия и на протяжении 12 нед гестации (I триместр), а также принимавших ИПП только на протяжении I триместра беременности. Дефекты развития всех живорожденных детей выявлялись на протяжении 1-го года их жизни. Было выяснено, что среди 840 968 обследованных женщин (роды завершились живорождением) 5100 принимали ИПП за 4 нед до зачатия и на протяжении всего I триместра беременности (1-я группа), 3651 беременная принимала ИПП только в течение I триместра (2-я группа). У детей женщин из 1-й группы было выявлено 174 (3,4%) серьезных врожденных порока развития, тогда как в группе не принимавших ИПП выявлено 21 811 (2,6%) порока развития. Во 2-й группе из 3651 обследуемых было выявлено 118 (3,2%) крупных врожденных дефектов. При вторичном анализе влияния отдельных ИПП на риск развития врожденной патологии достоверно значимых различий выявлено не было (для рабепразола получено недостаточное количество данных). Делая вывод, можно сказать, что прием ИПП за 4 нед до зачатия и во время I триместра беременности существенно не повышает риск развития врожденных дефектов [22].

Таким образом, можно согласиться с выводом J. Richter о том, что омепразол безопасен при назначении беременным [4].

Омес (омепразол) разрешен для применения в период беременности и лактации. Препарат включен в Оранжевую книгу Управления по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) как ИПП с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А.

Согласно отчету, поступившему в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата, омез характеризуется высоким профилем безопасности. При использовании препарата не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Омез (омепразол) одобрен 16 регуляторными органами мира [23].

Выбор антисекреторной терапии повышает ответственность врача в отношении развития возможных побочных нежелательных явлений от лекарства, что нередко приводит врача к выбору менее эффективной терапии. Однако нельзя исключить и то, что наличие кислотоиндуцированных симптомов и риск развития осложнений КЗЗ, особенно кровотечений из верхних отделов ЖКТ, при отсутствии адекватной помощи может приводить к нарушению качества жизни, отказу от беременности и преждевременному ее разрешению из-за тяжелого течения КЗЗ.

Обобщенные результаты мировых исследований позволили разрешить применение препаратов омепразола во время беременности, при условии указания в инструкции по применению препарата сведений, что омепразол в указанных дозе и длительности приема не оказывает побочного действия на здоровье беременных женщин и развитие плода.

Конфликт интересов: материалы статьи носят рекомендательный характер и не затрагивают конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфутдинов Р.Г., Шептуллин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016;26(4):36-54. doi:10.22416/1382-4376-2016-4-36-54
- Sugano K. Clinical Guidelines in Gastroenterology with Special Reference to Gastric Ulcer and Peptic Ulcer Diseases. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2010;99(12):2958-2969. doi:10.2169/naika.99.2958
- Гастроэнтерология. Болезни взрослых*. Под ред. Лазебника Л.Б., Щербаклова П.Л. М.: Специальное издательство медицинских книг; 2011:88-101.
- Bainbridge ET, Richter JE. Treating Gastro-Oesophageal Reflux Disease During Pregnancy and Lactation. *Drug Safety*. 1998;19(4):325-337. doi:10.2165/00002018-199819040-00007
- Елохина Т.Б., Тютюнник В.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;3:93-97. doi:10.2165/00042310-199913120-00003
- Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика. *Фарматека*. 2003;7(70):20-25. doi:10.3810/pgm.2003.09.1017
- Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, Álvarez-Sánchez A, Escudero M, Díaz-Rubio M. Atypical symptoms of gastro-esophageal reflux during pregnancy. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2011;103(3):129-132. doi:10.4321/s1130-01082011000300004
- Бурков С.Г. *Заболевания органов пищеварения у беременных*. М.: КРОН-ПРЕСС; 1996.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(8):1900-1920. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x

10. Lee JS, Oh TY, Ahn BO, Cho H, Kim WB, Kim YB, Surh YJ, Kim HJ, Hahm KB. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;480-481:189-200.
doi:10.1016/s0027-5107(01)00199-3
11. Oh TY. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;30(8):905-915.
doi:10.1016/s0891-5849(01)00472-5
12. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Шекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. *Лечащий Врач*. 2004;4:10-14.
doi:10.1111/j.1532-849x.2000.172_28.x
13. Malfertheiner M, Malfertheiner P, Costa S, Pfeifer M, Ernst W, Seelbach-Göbel B, Malfertheiner SF. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Z Gastroenterol*. 2015;53(9):1080-1083.
doi:10.1055/s-0034-1399453
14. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The Safety of Proton Pump Inhibitors (PPIs) in Pregnancy: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(6):1541-1545.
doi:10.1038/ajg.2009.122
15. Prilosec, omeprazole delayed-release capsules [product information]. Wilmington, DE: AstraZeneca; 2001.
16. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. *Journal of Nurse-Midwifery*. 2002;33(1):51.
doi:10.1016/0091-2182(88)90270-4
17. Harper MA, McVeigh JE, Thompson W, Ardill JES, Buchanan KD. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;173(3):863-864.
doi:10.1016/0002-9378(95)90355-0
18. Brunner G, Meyer H, Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion*. 1998;59(6): 651-654.
doi:10.1159/000007570
19. Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(8): 877-881.
doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10233.x
20. Lalkin A, Loebstein R, Addis A, Ramezani-Namin F, Mastroiacovo P, Mazzone T, Vial T, Bonati M, Koren G. The safety of omeprazole during pregnancy: A multicenter prospective controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;179(3):727-730.
doi:10.1016/s0002-9378(98)70072-9
21. Ruigomez A, Rodriguez LAG, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Wallander M-A, Johansson S. Use of Cimetidine, Omeprazole, and Ranitidine in Pregnant Women and Pregnancy Outcomes. *American Journal of Epidemiology*. 1999;150(5):476-481.
doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a.010036
22. Pasternak B, Hviid A. Use of Proton-Pump Inhibitors in Early Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(22):2114-2123.
doi:10.1056/nejmoa1002689
23. Аргунова И.А. Изжога беременных: житейская мелочь, которую надо терпеть, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которую следует купировать? *Поликлиника*. 2015;3(Гастроэнтерология):14-18.
doi:10.2165/00042310-199913120-00003

doi: 10.17116/dokgastro20165449-53

В-крупноклеточная лимфома с поражением печени и поджелудочной железы

К.м.н. О.А. КАСЫМОВА, к.м.н. В.В. КОРЕНЬКОВ*

ФГБУ «Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия

Описан случай первичной лимфомы поджелудочной железы и печени у пациентки 76 лет. Приведены данные литературы о частоте встречаемости, клинической картине, особенностях инструментальной диагностики. Внимание акцентировано на обязательном проведении иммуногистохимического исследования биоптатов новообразований, результаты которого определяют тактику и схему лечения больного.

Ключевые слова: В-крупноклеточная лимфома, поражение поджелудочной железы, печени, диагностика, лечение.

Large B-cell lymphoma involving the liver and the pancreas

O.A. KASYMOVA, V.V. KOREN'KOV

Therapeutic Department, Federal state budgetary institution «A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre», Russian Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

This article was designed to report a case of primary lymphoma affecting the pancreas and the liver in a 76 year-old female patient. The literature data concerning the frequency of occurrence and the clinical picture of this condition as well as the peculiarities of instrumental diagnostics of this pathology are presented, with the emphasis being placed on the mandatory performance of the immunohistochemical study of biopsy specimens of the tumor tissue the results of which are shown to provide a basis for the choice of the strategy and the methods of the treatment of the patients presenting with this condition.

Keywords: large B-cell lymphoma, lesions of the pancreas and the liver, diagnostics, treatment.

Первичная панкреатическая лимфома (ППЛ) является чрезвычайно редким заболеванием: частота встречаемости 0,4—2,0% от всех внеузловых злокачественных лимфом, 0,5—0,9% — от всех опухолей поджелудочной железы (ПЖ). Наиболее часто ППЛ локализуется в головке ПЖ (более 80%), значительно реже — в теле и хвосте. Существуют единичные описания, когда ППЛ представляла собой не солитарный узел, а состояла из нескольких первичных опухолевых узлов. Практически все ППЛ, о которых было сообщено до настоящего времени, имеют В-клеточный тип [1, 2].

Наиболее часто ППЛ проявляется болями в животе, похуданием, желтухой, диареей, общей слабостью, а в ряде случаев может манифестировать симптомокомплексом острого панкреатита, кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения или стеноза выходного отдела желудка. Поскольку опухоль нередко достигает крупных размеров, она может пальпироваться в верхних отделах

живота в виде неподвижного болезненного округлого плотноэластического образования. Длительность персистирования симптомов до момента обращения за медицинской помощью и установления диагноза невелика и составляет в среднем 5 нед, что меньше, чем при раке ПЖ (4 мес и более) [1, 2].

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование и компьютерная томография — методики выбора при диагностике лимфом. Как и при УЗИ, большинство лимфом при компьютерной томографии (КТ) выглядят как гомогенный очаг низкой плотности. Только в отдельных случаях очаги носят характер гетерогенных, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики со злокачественным поражением ПЖ [2, 3].

Тонкоигольная аспирационная биопсия является высокоточным малоинвазивным методом обнаружения ППЛ. Типичным признаком ППЛ является обнаружение лимфоцитов с крупными ядрами, в 3—4 раза превышающими ядра нормальных лимфо-

цитов, с одним или несколькими заметными ядрышками с зонами некрозов и кариорексиса [2].

Тактика лечения ПЛП определяется локализацией, размером опухоли, ее распространенностью, гистологической структурой, иммунофенотипом и развившимися осложнениями. Основные подходы к специфическому лечению предусматривают оперативные вмешательства, химио- и лучевую терапию или комбинацию этих методов. Немаловажную роль играют дополнительные лечебные подходы, включающие заместительную ферментную терапию, коррекцию углеводного обмена, купирование боли, дезинтоксикационную терапию, что в целом значительно улучшает качество жизни больных [2, 5].

Химиотерапия является методом выбора при лечении большинства пациентов с лимфомой ПЖ. Наиболее распространенными режимами лечения являются схемы СVP, СНОР и МАСОР-В. Полного излечения у пациентов с ПЛП при комплексном подходе удается достичь более чем в 30% случаев. К хирургическим методам прибегают, если имеется осложненное течение лимфомы (сдавнение двенадцатиперстной кишки, холедоха, дистального отдела главного панкреатического протока), а также в случае невозможности морфологической верификации диагноза при использовании малоинвазивных методов исследования [2].

Первичная лимфома печени (ПЛП) впервые описана в 1965 г. А. Ата и соавт. ПЛП является очень редкой и составляет лишь 0,016% от всех неходжкинских лимфом (НХЛ). Из всех первичных экстранодальных НХЛ только 0,4% развиваются в печени [4, 5].

Для постановки диагноза ПЛП требуется комплексное обследование пациента для исключения поражения других экстранодальных органов, лимфатических узлов, селезенки, костного мозга и периферической крови. Среди НХЛ, возникающих в печени, наиболее часто (71%) встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) [6—8].

Клиническая картина ПЛП неспецифична. Большинство пациентов обращаются с жалобами на лихорадку, снижение массы тела, ночные поты (так называемые «В» симптомы). Кроме того, пациенты могут жаловаться на дискомфорт или боль в правом подреберье, тошноту, рвоту, зуд, слабость. В биохимическом анализе крови может наблюдаться повышение активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и лабораторных показателей холестаза, при этом уровни α -фетопротеина и карциноэмбрионального антигена в норме. У большинства пациентов при УЗИ или мультиспиральной КТ (МСКТ) выявляется солитарное образование или множественные очаги в паренхиме печени. При УЗИ печени эти образования гипозоногенны или изоэзоногенны, а при

МСКТ с контрастированием выглядят как гиподенсные, иногда неомогенные образования [3, 5].

Основой диагностики лимфомы печени является гистологическое исследование биоптата. Для уточнения варианта лимфомы необходимо проведение иммуногистохимического (ИГХ), и в ряде случаев молекулярного и цитогенетического исследований. Диагностика ПЛП остается трудной задачей вследствие редкости этой патологии и недостаточной информированности врачей. Клинико-инструментальная картина ПЛП может ошибочно расцениваться как гепатоцеллюлярная карцинома или метастазы солидной опухоли, либо манифестировать как острая печеночная недостаточность [3, 5—7].

Единого стандарта лечения ПЛП не существует. Это связано с тем, что в печени могут возникать различные варианты НХЛ, при которых требуется разная тактика лечения (хирургическое удаление, лучевая терапия или комбинация этих методов), а при необходимости химиотерапии — использование различных схем полихимиотерапии (ПХТ) (например, протокол R-СНОР) [9—11].

В качестве клинического примера приводим историю болезни пациентки С., 76 лет, которая поступила с жалобами на общую слабость, озноб, сопровождающийся повышением температуры тела до 38,3 °С, преимущественно в вечерние часы.

Считает себя больной с начала мая 2016 г., когда впервые отметила появление ознобов и лихорадки, заложенность носа. Амбулаторно наблюдалась с диагнозом острый ринофарингит; принимала ципрофлоксацин, амоксицилин без эффекта. В общем анализе крови была выявлена анемия, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ, в связи с чем больная была направлена на госпитализацию в ФМБЦ для верификации диагноза.

Из сопутствующих заболеваний: рак левой молочной железы (комбинированное лечение в 1996 г.), артериальная гипертензия (принимает бисопролол 5 мг, лизиноприл 5 мг), сахарный диабет 2-го типа (принимает метформин 2000 мг/сут).

Общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела — 28,54 кг/м², поверхность площади тела — 1,781 м². При физикальном обследовании установлены следующие отклонения: избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, незначительное повышение артериального давления — 145 и 80 мм рт.ст., частота пульса — 80 ударов в минуту.

В клиническом анализе крови выявлена нормохромная, нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин — 103 г/л, эритроциты — 3,49·10¹²/л) и тромбоцитопения (86·10⁹/л). Анализ мочи — без отклонений от нормы. Результаты биохимического исследования крови и онкомаркеров представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Биохимический анализ крови пациентки С.

Параметры	Результат анализа	Референсные значения
Общий белок, г/л	66,4	66—87
Альбумин, г/л	36,7	39,7—49,4
Креатинин, мкмоль/л	79	44—80
Мочевина, ммоль/л	9,0	2,76—8,07
Мочевая кислота, мкмоль/л	416	143—339
Билирубин общий, мкмоль/л	15,3	5—21
Билирубин прямой, мкмоль/л	7,5	0—5,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	13,5	5—33
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	18,7	5—32
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	246	135—214
Щелочная фосфатаза, Ед/л	103,6	35—105
Амилаза, Ед/л	26	28—100
С-реактивный белок, мг/л	42,34	0—5
Глюкоза, ммоль/л	6,48	4,1—6,05
Калий, ммоль/л	4,32	3,5—5,1
Натрий, ммоль/л	134	136—146
Кальций общий, ммоль/л	2,27	2,05—2,5
Железо, мкмоль/л	13,61	5,83—34,5

Таблица 2. Результаты исследования онкомаркеров пациентки С.

Параметры	Результат анализа	Единицы измерения	Референсные значения
AFP/Альфа-фетопроtein, МЕ/мл	1,72	МЕ/мл	0,74—7,29
CEA/Раково-эмбриональный антиген, нг/мл	<0,50	нг/мл	0—5
CA 15-3/Онкомаркер молочной железы, Е/мл	6,7	Е/мл	0—1,3
CA 125/Онкомаркер яичников Е/мл	11,6	Е/мл	0—35
CA 19-9/Карбогидратный антиген, Е/мл	<2,0	Е/мл	0—37
SCC/Антиген плоскоклеточного рака, нг/мл	0,5	нг/мл	<1,5
CYFRA 21-1/Фрагменты цитокератина 19, нг/мл	1,70	нг/мл	<2,08
ProGRP/Прогастрин высвобождающий пептид, пг/мл	63,99	пг/мл	0—5

Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С не обнаружены. По данным УЗИ органов брюшной полости (май 2016 г.): печень расположена типично, правая доля толщиной 125 мм, левая доля толщиной 50 мм, структура паренхимы диффузно неоднородная, зернистая, смазанная, с эффектом акустического затухания, гиперэхогенная, сосудистый рисунок смазан, обеднен на периферии; воротная вена в воротах печени не расширена, проходима (11 мм); печеночные вены не расширены. В V₆₋₇ сегментах выявлены гипозоногенные образования округлой формы размерами 45×29 мм, 32×23 мм, 31×22 мм, по ходу гастродуоденальной связки и в проекции головки поджелудочной железы округлые гипозоногенные образования размерами 32×26 мм, 20×18 мм, 20×10 мм (измененные лимфоузлы?). Желчный пузырь, желчные протоки, поджелудочная железа, селезенка не изменены. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Заключение: признаки очаговых образований печени и измененных лимфоузлов брюшной полости, диффузных изменений печени по типу жировой дистрофии, диффузных изменений поджелудочной железы.

Для уточнения характера очаговых изменений проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Данные КТ органов грудной полости (23.05.2016): в плащевых отделах обоих легких определяются единичные очаги фиброза размером до 2—3 мм. В S₆ левого легкого определяется очаг округлой формы около 6 мм в диаметре. В S₉ левого легкого определяются два близко расположенных очага округлой формы, диаметром 3 мм и 4 мм. Инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни легких структурные. Просвет трахеи и крупных бронхов свободный. Внутривенные лимфатические узлы не увеличены. Сердце без особенностей, атеросклероз грудного отдела аорты и коронарных артерий. Выпота в серозных полостях нет. Дегенеративные изменения скелета. Заключение: данных за пневмонию не получено. Единичные очаги в нижней доле левого легкого, возможно в рамках постинфекционного фиброза (рекомендовано контрольное КТ-исследование в динамике). Дегенеративные изменения скелета.

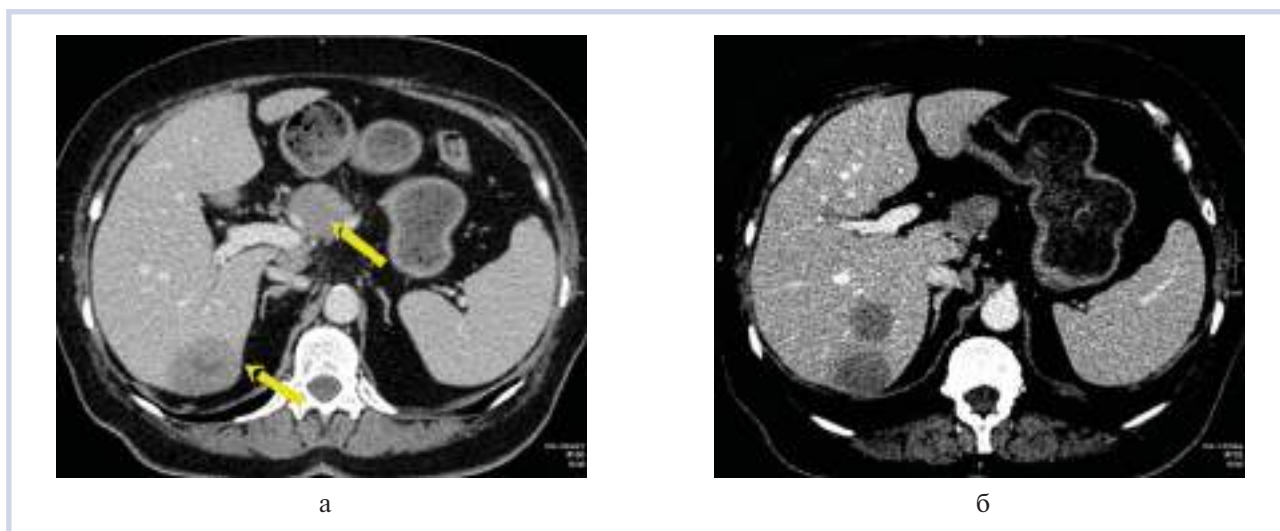


Рис. 1. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

а — поперечный срез, стрелками указаны объемные образования поджелудочной железы и печени; б — поперечный срез, очаговые образования правой доли печени.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (23.05.2016): печень обычно расположена, краниокаудальный размер правой доли до 159 мм. В правой доле печени определяются единичные гиповаскулярные образования округлой формы, имеющие зону кистозной плотности в центральных отделах, в S₇ до 24 мм в диаметре, на границе S_{7/6} деформирующее внешний контур печени образование размером до 44×32 мм, в S₆ — до 30 мм. С нижней поверхностью S₄, рядом с ямкой желчного пузыря, сливается образование, схожей структуры, расположенное преимущественно за пределами контура печени, округлой формы, размером до 27×12×20 мм, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, без рентгеноконтрастных включений. Селезенка не увеличена, структура однородная. В перешейке поджелудочной железы определяется гиповаскулярное образование с экзофитным ростом, неправильной округлой формы, размерами до 30×32×35 мм. Образование контактирует с поверхностью хвостатой доли печени, прилежит к сосудам портального бассейна в области конfluence, а также по поверхности образование огибают общая печеночная артерия, гастродуоденальная артерия и собственная печеночная артерия, кровоснабжающая левую долю печени (правая доля печени кровоснабжается собственной печеночной артерией, идущей от верхней брыжеечной артерии). Остальные отделы поджелудочной железы с признаками атрофии. Вирсунгов проток не расширен. Прилежащая передняя парапанкреатическая клетчатка рядом с перешейком железы тягистая, в ней определяются единичные лимфатические узлы размером до 6 мм. Надпочечники

типичной Y-образной формы, правый надпочечник без объемных образований, в латеральной ножке левого надпочечника определяется образование размерами 12×11 мм, плотностью при нативном исследовании до 22 HU, накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу до 97 HU и сбрасывающее его к отсроченной фазе до 48 HU. Почки обычно расположены, кортикомедулярная дифференцировка сохранена. В синусах обеих почек определяются парапельвикальные кисты размерами: справа — до 32×16 мм, слева — до 25×17 мм. В нижнем сегменте левой почки также определяется киста размером до 39×32 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена, выделительная функция синхронна, своевременна. Сосудистые ножки дифференцированы. В малом сальнике немногочисленные лимфатические узлы размером до 7 мм каждый, интрааорткавальные и по ходу почечных ножек справа размерами до 14 мм, в печеночно-двенадцатиперстной связке узлы максимальным размером до 28×16 мм. Выпота в брюшной полости нет. Атеросклеротические изменения аорты и подвздошных сосудов. Заключение (рис. 1, рис. 2): опухоль поджелудочной железы. Метастатическое поражение печени. Абдоминальная и забрюшинная лимфаденопатия. Образование в левом надпочечнике также вероятно метастатического характера. Кисты почек.

При ЭГДС (май 2016 г.) выявлен хронический гастрит с признаками атрофии.

По данным колоноскопии (май 2016 г.) получена долихосигма. Сигмоидит. Полип нисходящего отдела толстой кишки (8—9×3—4 мм). Фовеолярная гиперплазия прямой кишки (3×5 мм). Взята биопсия из патологически измененных участков слизистой кишки.

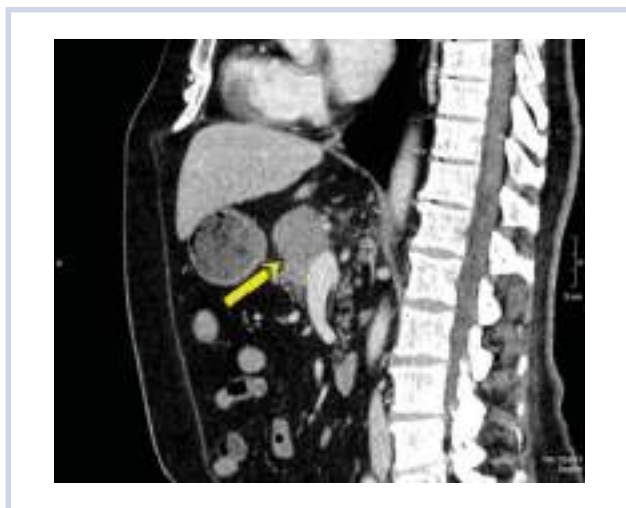


Рис. 2. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием (сакитальный срез, стрелкой указано образование поджелудочной железы).

Заключение

На основании проведенного обследования пациентке С. был выставлен предварительный диагноз: опухоль поджелудочной железы T4NxM1 с метастатическим поражением печени, абдоминальных и забрюшинных лимфоузлов.

С целью верификации гистологического диагноза проведена трепан-биопсия очагового образования печени с ИГХ-исследованием, получена картина диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Пациентка консультирована гематологом, установлен окончательный диагноз: лимфома, диффузная В-крупноклеточная IVB стадии, с поражением печени, поджелудочной железы, забрюшинных лимфоузлов.

С учетом возраста пациентки и сопутствующей патологии с 24.06.2016 начат 1-й курс ПХТ R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, адриабластин, винкристин, преднизолон) с редукцией дозы антрациклинов на 50% и преднизолона на 25%. С 18.07.2016 проведен 2-й курс R-СНОР, лечение перенесла удовлетворительно.

По данным КТ после двух курсов ПХТ размер образований в печени уменьшился: в S₇ — до 15 мм, в S_{7/6} — до 35×20 мм, в S₆ — до 18 мм, образование по краю S₄ рядом с ямкой желчного пузыря — до 12×8 мм, ранее определяемое в области перешейка поджелудочной железы — до 20×15 мм. Уменьшился также размер абдоминальных лимфатических узлов (так в печеночно-двенадцатиперстной связке — с 28×16 мм до 14×7 мм).

В последующем в августе-сентябре 2016 г. проведены 3-й и 4-й курс ПХТ R-СНОР без осложнений, больная выписана.

Таким образом, пациентка изначально поступала с подозрением на солидную опухоль поджелудочной железы с метастатическим поражением печени, что определяло плохой прогноз. Однако благодаря проведению трепанобиопсии печени с ИГХ биоптата удалось верифицировать диагноз и добиться положительной динамики на фоне адекватной ПХТ. Наблюдение за пациенткой продолжено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Cabrini L, Dionigi R. Primary pancreatic lymphoma. *Surgical Endoscopy*. 2002;16:1107-1108. doi:10.1007/s00464-001-4247-1
2. Brown PC, Hart MJ, White TT. Pancreatic lymphoma, diagnosis and management. *International Journal of Pancreatolgy*. 1987;2:93-99. PMID: 3316431.
3. Isaacson PG, Norton AJ, eds. *Extranodal lymphomas*. London: Churchill Livingstone; 1994.
4. Civardi G, Vallisa D, Berte R, Lazzaro A, Moroni CF, Cavanna L. Focal liver lesions in non-Hodgkins lymphoma: investigation of their prevalence, clinical significance and the role of Hepatitis C virus infection. *European Journal of Cancer*. 2002;38(18):2382-2387. PMID: 12460782.
5. Lei KI. Primary Non-Hodgkins lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma*. 1998;29(3-4):293-299. doi:10.3109/10428199809068566
6. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2005;53(3):199-207. doi:10.1016/j.critrevonc.2004.10.010
7. Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA. Primary lymphoma of the liver: ten cases and a review of the literature. *Cancer*. 1985;56(12):2902-2910.
8. Scoazec J, Degott C, Brousse N. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a primary tumor of the liver: presentation diagnosis and outcome in eight patients. *Hepatology*. 1991;13(5):870-875. PMID: 2029991.
9. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Grant N, Shovlin M, Jaffe ES, Janik JE, Staudt LM, Wilson WH. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2009;113(24):6069-6076. doi:10.1182/blood-2009-01-199679
10. Ruan J, Martin P, Furman RR, Lee SM, Cheung K, Vose JM, Lacasce A, Morrison J, Elstrom R, Ely S, Chadburn A, Cesarman E, Coleman M, Leonard JP. Bortezomib plus CHOP-Rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(6):690-697. doi:10.1200/JCO.2010.31.1142
11. Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Suleiman W. Primary lymphoma of the liver: morphological and clinical analysis of 6 cases — success of aggressive treatment. *Neoplasma*. 2005;52(3):267-272. PMID: 15875091.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. В редакцию необходимо присылать электронную версию статьи на диске или по электронной почте gastro@mediasphera.ru.

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Указание официального названия организации и ведомства, на базе которых выполнена работа, приводится на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), число рисунков — не более 5—6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материал и методы, результаты, заключение. В конце резюме нужно написать 3—5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторений.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию СЕАР.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики

и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Для получения цветного изображения необходимо присылать также электронную версию иллюстраций.

14. Подписи к рисункам даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кри-ых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. В списке литературы каждый источник дается с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии **всех авторов статьи**.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

С 2015 г. в издательстве Медиа Сфера изменяются правила оформления пристатейных библиографических описаний. Изменения вызваны необходимостью гармонизировать отечественные публикационные стандарты с международными, чтобы повысить цитируемость российских авторов и востребованность их работ. Библиографическое описание пристатейных источников литературы — важнейшая часть метаданных научной статьи (наряду с названием, списком авторов, их местом работы и рефератом статьи), которые загружаются в различные международные базы данных. Одна из этих баз — DOI-CrossRef — хранит уникальные идентификаторы электронных версий научных публикаций. С 2015 г. каждой научной публикации, выходящей в издательстве Медиа Сфера, присваивается уникальный цифровой код DOI, который позволяет легко отыскать электронную версию статьи в Интернете. Согласно международной конвенции DOI-CrossRef, все авторы и издатели берут на себя взаимные обязательства каждую процитированную статью проверять на наличие DOI и приводить его в библиографическом описании (если он есть). Подавляющее число зарубежных статей, опубликованных за последние 20 лет, имеют DOI. Участие в системе DOI-CrossRef позволяет существенно повысить видимость и цитируемость научных публикаций.

Теперь библиографические описания должны оформляться в виде трехколоночной таблицы. В первом столбце — порядковый номер источника в порядке его упоминания в тексте статьи. Во втором столбце — библиографическое описание источников для публикации в печатной русскоязычной версии журнала, в третьем — библиографическое описание, предназначенное для выгрузки в международные индексы цитирования и размещения на англоязычной части сайта журнала (вместе с английским названием статьи и резюме). Ссылки на зарубежные источники выглядят в обоих случаях одинаково. Пример таблицы:

Литература	References
1 Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. doi:10.14341/probl20135943-10	Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. <i>Problemy endokrinologii</i> . 2013;59(4):3-10. (In Russ.). doi:10.14341/probl20135943-10
2 Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248-251. doi:10.1007/pl00013189	Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248-251. doi:10.1007/pl00013189

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования АМА. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования

1. Журнальные статьи

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографиче-

ского описания помещают DOI статьи, если таковой имеется. Например:

Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.).

doi:10.14341/probl20135943-10.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). Например: Gilyarevskii S.R. Miokardity: sovremennye podkhozdy k diagnostike i lecheniyu. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

3. Ссылки на авторефераты диссертаций, материалы конференций, патенты и юридические документы можно приводить только в случае, если они имеются в открытом доступе в Интернете.

4. Примеры оформления разных вариантов библиографических описаний приводятся ниже.

Для удобства авторов и стилистического единообразия оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников, должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). Этим стилем пользуются более половины зарубежных

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Стандартная журнальная статья	Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. doi:10.14341/probl20135943-10	Vega K. Heart Transplantation Is Associated with an Increased Risk for Pancreaticobiliary Disease. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1996;124(11):980. doi:10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00005
Организация в качестве автора	Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. <i>Профилактическая медицина</i> . 2013;16(6):25-34.	JCS Joint Working Group. Guidelines for Treatment of Acute Heart Failure (JCS 2011). <i>Circ J</i> . 2013;77(8):2157-2201. doi:10.1253/circj.cj-66-0068

Окончание на след. стр.

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Статья в номере с приложением	Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2005;(14)(прил. Инсульт):18-22.	Crinò L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> . 2002;29(3)(suppl 9):9-16. doi:10.1053/sonc.2002.34266
Газетная статья	Мешковский А., Быков А. Оригинал или дженерик? <i>Российская газета. Спецвыпуск «Фармацевтика»</i> . 4 июля, 2011:5518(142).	Connolly C. A small win for proponents of drug importation. <i>Washington Post</i> . April 23, 2004:EO1.
Книга (авторы)	Гиляревский С.Р. <i>Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению</i> . М.: Медиа Сфера; 2008.	Ringsven MK, Bond D. <i>Gerontology and leadership skills for nurses</i> . 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
Книга (под ред.)	На всю книгу: <i>Инфекции, передаваемые половым путем</i> . Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007. На часть в книге: <i>Инфекции, передаваемые половым путем</i> . Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007:11-33.	На всю книгу: Norman IJ, Redfern SJ, eds. <i>Mental health care for elderly people</i> . New York: Churchill Livingstone; 1996. На часть в книге: Lewinsohn P. Depression in adolescents. In: Gottlieb IH, Hammen CL, eds. <i>Handbook of Depression</i> . New York, NY: Guilford Press; 2002;541-553.
Материалы конференций (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Пархоменко А.А., Дейханова В.М. <i>Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе</i> . Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13—14, 2014; Саратов. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128 . Ссылка активна на 12.12.2014.	Chu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation methodology. Paper presented at: American Society for Information Science 1996 Annual Conference; October 19—24, 1996; Baltimore, MD. Available at: http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html . Accessed February 26, 2004.
Диссертация (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Бузаев И.В. <i>Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца</i> : Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf . Ссылка активна на 12.12.2014.	Fenster SD. <i>Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix</i> [dissertation]. Birmingham: University of Alabama; 2000.
Патент (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. <i>Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности</i> . Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml . Ссылка активна на 12.12.2014.	Rabiner RA, Hare BA, inventors; OmniSonic Medical Technologies Inc, assignee. Apparatus for removing plaque from blood vessels using ultrasonic energy. US patent 6,866,670. March 15, 2005.
Медиа и электронные материалы	<i>Протокол исследования больных с нарушениями сна</i> [архив]. Доступно по: http://sleepmed.ru/protissl.zip . Ссылка активна на 12.12.2014.	Hormone replacement therapy [audio]. National Public Radio. August 5, 2002. Available at: http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=1147833 . Accessed March 4, 2004.
Журнальная статья в электронном формате	Полужетов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2011;111(9)(2):10-18. Доступно по: http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/ . Ссылка активна на 12.12.2014.	Duchin JS. Can preparedness for biological terrorism save us from pertussis? <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> . 2004;158(2):106-107. Available at: http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106 . Accessed June 1, 2004.
Юридические материалы (законопроекты, кодексы, постановления, приказы, федеральные стандарты, правила) (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Доступно по: http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g . Ссылка активна на 12.12.2014.	—

медицинских изданий. Ниже приведены примеры оформления разных вариантов библиографических описаний:

16. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подвергаются рецензированию.

Рецензенты работают со статьями как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлекцией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Rooyen S., Black N., Godlee F. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 625—629.

20. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- Концепция и дизайн исследования
- Сбор и обработка материала
- Статистическая обработка данных
- Написание текста
- Редактирование

Пример:

Авт. И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.И., С.С.

Сбор и обработка материала — П.П.

Статистическая обработка — П.П.

Написание текста — С.С.

Редактирование — И.И.

21. Конфликт интересов

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на титульной странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Авторы должны представить заполненную анкету.

Каждый из авторов должен ответить на приведенные ниже вопросы, утвердительный ответ требует дополнительной информации.

Название рукописи (статьи) _____

Автор _____

1. Получали ли Вы или Ваши близкие родственники деньги, подарки и иное вознаграждение от организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация, включая гонорары за выступление, консультации, подарки, финансирование поездок, средства на исследования.

Да/Нет

2. Есть ли у Вас близкие родственники, работающие на организацию, учреждение или компанию, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

3. Есть ли у Вас близкие родственники, находящиеся на вышестоящей позиции, т.е. Руководитель/Директор организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

4. Есть ли у Вас близкие родственники — держатели акций, имеющие инвестиции или иные финансовые интересы (за исключением паевых инвестиционных фондов) в организации, учреждении или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

5. Могут ли результаты этой публикации прямо или косвенно повлиять на Ваше вознаграждение?

Да/Нет

6. Есть ли другие потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах, которые необходимо знать редакции?

Да/Нет

22. Информированное согласие

Запрещается публиковать

— любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

23. Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение ником ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 10. Клиническая дерматология и венерология; 11. Лабораторная служба; 12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 13. Проблемы репродукции; 14. Проблемы эндокринологии; 15. Профилактическая медицина; 16. Российская ринология; 17. Российская стоматология; 18. Российский вестник акушера-гинеколога; 19. Стоматология; 20. Судебно-медицинская экспертиза; 21. Терапевтический архив; 22. Флебология; 23. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 24. Эндоскопическая хирургия.

PEKΛAMA

PEKΛAMA