

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 gastroenterologiâ*» (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
Отпечатано в ООО «ПОЛИПРЕСС»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 6

1.2017

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

ORIGINAL INVESTIGATIONS:

Тарасова И.А., Цховребов А.Т., Никода В.В., Шестаков А.Л., Эттингер А.П.

Недостаточность питания при хирургических заболеваниях органов верхних отделов желудочно-кишечного тракта и способы ее коррекции в периоперационном периоде

3

Tarasova I.A., Tskhoverbov A.T., Nikoda V.V., Shestakov A.L., Ettinger A.P.

Malnutrition associated with the surgical diseases of the organs of the upper gastrointestinal tract and the methods for its correction during the preoperative period

Ойноткинова О.Ш.

Диагностические критерии абдоминальной ишемической болезни и методы коррекции

9

Oinotkinova O.Sh.

The diagnostic criteria for chronic abdominal ischemia and the methods for its correction

Калиниченко А.Ю., Халилов З.Б., Азимов Р.Х., Пантелеева И.С., Курбанов Ф.С.

Миниинвазивные технологии в хирургическом лечении злокачественных новообразований ободочной кишки

21

Kalinichenko A.Yu., Khalilov Z.B., Azimov R.Kh., Panteleeva I.S., Kurbanov F.S.

The application of the minimally invasive technologies for the surgical treatment of the malignant colonic neoplasms

Данилов Д.В., Шулешова А.Г., Бондарева К.А.

Современные возможности лечения эрозивного эзофагита

26

Danilov D.V., Shuleshova A.G., Bondareva K.A.

The current state of the art in the treatment of erosive esophagitis

Веселов В.В., Нечипай А.М., Майновская О.А., Веселов Вл.В.

Эндоскопическая семиотика, диагностика и выбор способов лечения плоских эпителиальных новообразований толстой кишки

31

Veselov V.V., Nechipai A.M., Mainovskaya O.A., Veselov Vl.V.

Endoscopic semiotics. Diagnostics and the choice of the methods for the treatment of squamous epithelial tumours of the colon

Буверов А.О., Буверова Е.Л.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит: редкая болезнь или редкий диагноз?

47

Bueverov A.O., Bueverova E.L.

Medically-induced autoimmune hepatitis: a rare disease or a rare diagnosis?

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE:

Н.Е. Чернеховская (к 70-летию со дня рождения)

56

N.E. Chernekhovskaya (on the occasion of her 70th birthday anniversary)

Правила для авторов

57

Instructions to authors

doi: 10.17116/dokgastro2017613-8

Недостаточность питания при хирургических заболеваниях органов верхних отделов желудочно-кишечного тракта и способы ее коррекции в периоперационном периоде

Асп. И.А. ТАРАСОВА^{1*}, н.с. А.Т. ЦХОВРЕБОВ¹, д.м.н., проф. В.В. НИКОДА¹, д.м.н., А.Л. ШЕСТАКОВ¹, д.м.н., проф. А.П. ЭТТИНГЕР²

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Наиболее часто недостаточность питания (НП) развивается у больных с хирургическими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), усугубляясь на фоне проводимого оперативного или «специального» лечения. У 50% пациентов хирургических стационаров отмечается НП, 60—80% пациентов со злокачественными заболеваниями пищевода и желудка имеют НП тяжелой степени, при этом в 70—80% случаев НП не распознается и не предпринимается никаких мер по ее коррекции. В настоящее время протоколы периоперационного ведения больных при хирургических вмешательствах на верхних отделах ЖКТ включают в себя скрининг НП, лечебное питание, сокращение сроков голодания, а также раннее энтеральное питание в послеоперационном периоде с коррекцией всех возможных причин развития НП. Целью данного исследования было изучение нутритивного статуса пациентов при обширных операциях на пищеводе и желудке, выявление взаимосвязи между степенью риска НП, лечебным питанием и клиническими исходами. **Материал и методы.** В исследование включены 54 пациента с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода и желудка, которым в 1-м хирургическом отделении ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» выполнены оперативные вмешательства с 2014 по 2016 г. Оценка НП включала в себя определение индекса массы тела (ИМТ) до операции и перед выпиской, оценку риска НП с использованием Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), а также определение лабораторных показателей (альбумин, преальбумин, трансферрин, уровни сывороточного железа и гемоглобина). Оценивались длительность госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота развития осложнений. **Результаты.** 66,7% пациентов имели высокий риск развития НП (NRS-2002 более 3 баллов), что потребовало проведения лечебного питания в предоперационном периоде, при этом дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²) был выявлен лишь у 25,9%. У всех пациентов отмечено снижение массы тела за время нахождения в стационаре, несмотря на проведение лечебного питания, в среднем на 4,3±3,6 кг. Значимых различий в длительности послеоперационного койко-дня и койко-дня в ОРИТ, в частоте осложнений в зависимости от ИМТ и группы риска НП не выявлено. Летальность составила 0%. **Заключение.** До 70% пациентов, госпитализированных для проведения планового оперативного лечения заболеваний пищевода и желудка, имеют высокий риск развития нутритивной недостаточности и нуждаются в проведении лечебного питания в периоперационном периоде.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, верхние отделы желудочно-кишечного тракта, торакоабдоминальные операции, лечебное питание.

Malnutrition associated with the surgical diseases of the organs of the upper gastrointestinal tract and the methods for its correction during the preoperative period

I.A. TARASOVA¹, A.T. TSKHOVREBOV¹, V.V. NIKODA¹, A.L. SHESTAKOV¹, A.P. ETTINGER²

¹B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Nutritional deficiency very often occurs in the patients having upper digestive tract surgical diseases, both malignant and of benign nature; its severity increases during hospitalization under the influence of the surgical intervention or the «specialized» treatment. About 50% of the surgical patients are known to be malnourished, 60—80% of those presenting with esophageal and gastric cancer have cachexia, whereas 70—80% of the malnourished patients are not at all identified as such, and no action is taken to treat their nutritional deficit. The on-going protocols of the perioperative care for the patients selected for the surgical intervention on the organs of the upper gastrointestinal tract envisage routine screening for the identification of the patients at risk of malnutrition in the preoperative period, nutritional support, avoidance of prolonged fasting during major surgery on the upper digestive tract, and early enteral nutrition during the postoperative period with the active correction of all possible causes for malnutrition. **The objective** of the present study was to investigate the nutritional status of the patients scheduled for major esophageal and gastric surgery and to elucidate the correlation between the risk of malnutrition, perioperative nutritional support, and clinical outcomes. **Material and methods.** The study group included 54 consecutive patients with benign and malignant diseases of esophagus and stomach admitted to the esophageal and gastric surgery department of B.V. Petrovsky Research Centre of Surgery for major surgical procedures in combination with perioperative care protocol throughout the period from 2014 to 2016. The nutritional screening during the perioperative period included the calculation of BMI before and after surgery with the use of the Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) tool to identify patients at risk of developing nutritional deficiency as well as the laboratory analyses, such as the measurement of the serum albumin, prealbumin, transferrin, iron, and haemoglobin levels. The clinically meaningful end-points

chosen for the present study were the total length of stay in the hospital (LOS), the length of stay in the intensive care unit (ICU), and morbidity. **Results.** The use of the NRS-2002 tool to identify malnutrition made it possible to demonstrate that 66,7% of the patients belonged to the high-risk group (more than 3 points) and needed the special nutritional support during the preoperative period even though weight deficit (BMI lower than 18,5 kg/m²) was documented only in 25,9% of them. All the patients suffered the loss of weight during the hospitalization period despite the nutritional support (average weight loss was 4,3±3,6 kg); the weight decreased most dramatically in the patients having higher BMI. There was no statistical difference between the high and the low-risk groups as regards the total hospital LOS, ICU LOS, and the frequency of complications depending on BMI and malnutrition risk group affiliation. The mortality rate was 0%. **Conclusion.** About 70% of the patient presenting with upper digestive tract surgical diseases and hospitalized for the pre-planned surgical intervention on the stomach and oesophagus are at high risk of development of nutritional deficiency and in need of special nutritional support during the perioperative period.

Keywords: nutritional deficiency, upper digestive tract, thoracoabdominal surgery, nutritional support.

Под недостаточностью питания (НП) в настоящее время понимают состояние организма, характеризующееся дефицитом или дисбалансом макро- и/или микронутриентов, что обуславливает функциональные, морфологические расстройства и/или нарушения гомеостаза [1].

Основными причинами развития НП у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются недостаточное поступление питательных веществ и энергии на фоне дисфагии, анорексии, обусловленной депрессией, а также нарушения всасывания и переваривания пищи, возросшие метаболические потребности (воспаление, прогрессирование онкологического процесса), потери при возникновении рвоты, диареи как в следствие самого заболевания, так и на фоне медицинских вмешательств (операции, химиотерапия, лучевая терапия) [2, 3].

НП встречается у 60—80% пациентов с онкологическими заболеваниями пищевода и желудка, что составляет самую большую частоту среди всех онкологических пациентов [4].

В рекомендациях Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию (ESPEN) 2006 г. пациенты с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, в первую очередь с онкологическими, а также пациенты, которым планируются оперативные вмешательства на органах брюшной полости, отнесены к группе высокого риска по развитию НП [5—7].

Известно, что НП коррелирует с увеличением частоты осложнений после хирургических вмешательств [8—10]. Еще в 1936 г. Н. Studle в работе [11] указал, что уровень летальности после резекции желудка среди пациентов с клиническими признаками НП составляет 20%, а при отсутствии дефицита питания — всего 3%.

Основным методом выявления НП является проведение скрининга на основании антропометрических, клинических, лабораторных данных. Всем пациентам с заболеваниями органов ЖКТ, в том числе онкологическими, рекомендовано проведение скрининга нутритивной недостаточности, поскольку это может улучшить результаты лечения данных пациен-

тов, сократить число осложнений, ускорить выздоровление и сократить расходы на лечение [12].

Существует несколько инструментов для стратификации риска НП: NRS-2002, SGA (Subjective Global Assessment) и NRI (Nutritional Risk Index) [12]. Скрининг на основе NRS-2002 рекомендован ESPEN для выявления НП и стратификации риска ее развития у пациентов стационаров [12].

Согласно рекомендациям ESPEN при выявлении НП (ИМТ менее 18,5 кг/м², уровень альбумина менее 30 г/л, снижение массы тела на 10% в течение 6 мес, уровень С по шкале SGA) показано лечебное питание в течение 10—14 дней, даже если оперативное вмешательство будет отложено [6].

Проведение лечебного питания возможно в виде сипинга, зондового питания, комбинированного энтерально-парентерального либо полного парентерального питания [6].

Несмотря на объективные причины необходимости выявления и коррекции нутритивной недостаточности у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, в 70—80% случаев НП остается недиагностированной и не принимается никаких мер для ее коррекции [10].

Цель исследования: выявить распространенность и клиническое значение НП у пациентов с заболеваниями органов верхних отделов ЖКТ при проведении обширных хирургических вмешательств в до- и послеоперационном периоде.

Материал и методы

В исследование включены 54 больных с доброкачественными (ожоговые и пептические стриктуры, повреждения пищевода) и злокачественными (кардиоэзофагеальный рак, рак пищевода) заболеваниями верхних отделов ЖКТ. Всем участникам исследования в отделении хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» с октября 2014 по ноябрь 2016 г. были выполнены обширные абдоминальные и торакоабдоминальные вмешательства и проводился скрининг НП с использованием клинических и лабораторных дан-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Всего (n=54)	NRS-2002 более 3 баллов (n=36)	NRS-2002 менее 3 баллов (n=18)
Возраст, годы	50,0±15,3	48,16±15,4	55,7±14,2
Половая принадлежность			
мужчины	31	22	9
женщины	23	14	9
ИМТ (кг/м ²)	21,4±4,7	19,6±3	25,3±5,2
Заболевание			
доброкачественное	41	29	12
злокачественное	13	7	6
Операция			
ТЭППЖТ	19	17	2
ЭППЖТ	6	1	5
ЭППЖТ из 3 доступов	5	4	1
ЗППТК	21	13	8
ЭППТК	1	1	0
ЭГЭ	2	1	1
Предоперационное питание			
в стационаре	38	31	7
амбулаторно	5	5	0
гастростомы	24	17	7
зонд	4	4	0
сипинг	10	10	0

Примечание. ТЭППЖТ — торакоскопическая экстирпация пищевода с пластикой желудочной трубкой, ЗППТК — загрудинная пластика пищевода толстой кишкой, ЭГЭ — эзофагогастрэктомия, ЭППТ — экстирпация пищевода с пластикой толстой кишкой.

ных. Основные демографические показатели и типы операций приведены в **табл. 1**.

Средний возраст больных составил 55,7±14,2 года, мужчин было 31 (57,4%), женщин — 23 (42,6%).

Как видно из **табл. 1**, наиболее частой операцией была резекция пищевода с одномоментной пластикой в различных модификациях (n=31), реже выполнялась эзофагогастрэктомия (n=2).

Учитывая специализацию отделения на реконструктивных вмешательствах на пищеводе и желудке, среди больных преобладали пациенты с доброкачественными заболеваниями пищевода (n=42, или 72%).

Всем пациентам было проведено комплексное обследование (сбор жалоб, анамнеза заболевания, клинико-биохимическое исследование крови, мочи, эндоскопическое и рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек). Для уточнения риска НП и потребности в лечебном питании проводился скрининг с использованием инструмента NRS-2002 и определение ИМТ.

Скрининг на основании NRS-2002 представляет собой двухэтапную оценку нутритивного статуса пациента. На первом этапе необходимо ответить «да» или «нет» на четыре вопроса:

- 1) ИМТ пациента ниже 20,5 кг/м²;
- 2) отмечалось ли снижение массы тела за 3 мес;
- 3) уменьшилось ли потребление пищи в течение последней недели;
- 4) имеется ли тяжелое заболевание (например, требующее интенсивной терапии).

Если хотя бы на один из вопросов получен положительный ответ, то проводится окончательный скрининг (**табл. 2**) [3].

В зависимости от количества баллов пациенты были разделены на две группы: группа высокого риска (ВР), получившие 3 балла и более, группа низкого риска (НР) — менее 3 баллов.

Проводилось исследование лабораторных показателей, отражающих нутритивный статус (альбумин, преальбумин, трансферрин, уровень сывороточного железа) в до- и послеоперационном периоде.

Лечебное питание перед операцией осуществляли на основании протокола, разработанного с учетом клинических рекомендаций ESPEN 2006 г. для пациентов с высоким риском развития НП (NRS-2002 более 3 баллов) (**рис. 1**).

Потребность в энергии определяли как 30—35 ккал на 1 кг идеальной массы тела, потребность в белке — в среднем из расчета 1,5—2 г на 1 кг массы тела. На дооперационном этапе предпочтение отдавалось лечебному энтеральному питанию, проводимому как перорально (сипинг с использованием одного из гиперкалорических препаратов, например, Суппортан или Нутридринк по 2—3 флакона в сутки), так и с использованием зонда или гастростомы (дополнительное лечебное питание в объеме 1000 мл/сут, 1 ккал/мл).

При выявлении водно-электролитных нарушений проводилась инфузионная терапия и/или парентеральное питание (периферическое или центральное). Длительность предоперационной подготовки определялась клинической картиной, дина-

Таблица 2. Оценка риска недостаточности питания (NRS-2002)

Оценка тяжести	Нарушения нутритивного статуса	Тяжесть заболевания (стресс-метаболизм)
0 баллов (отсутствует)	Нормальный нутритивный статус	Обычные нутритивные потребности
1 балл (легкая степень)	Потеря более 5% массы тела за последние 3 мес, потребление 50—75% от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Перелом бедра, хронические заболевания с осложнениями, цирроз/хронические обструктивные заболевания легких, диабет, гемодиализ, онкологические заболевания
2 балла (средняя степень)	Потеря более 5% массы тела за последние 2 мес, ИМТ 18,5—20,5 кг/м ² + нарушение общего состояния/потребление 25—50% от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Большие хирургические вмешательства на органах брюшной полости/паралич, тяжелая пневмония, онкогематологические заболевания
3 балла (тяжелая степень)	Потеря более 5% массы тела за последние 2 мес (т.е. более 15% за 3 мес), ИМТ менее 18,5 + нарушение общего состояния, потребление 0—25% от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Травмы головы, трансплантация костного мозга/пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (APACHE 10)

Примечание. Для определения итогового количества баллов необходимо: 1) определить количество баллов для 2-го и 3-го столбца; 2) суммировать оба показателя; 3) в случае, если возраст пациента более 70 лет, прибавить к полученному количеству баллов 1; 4) если итоговое число более 3 — начать нутритивную терапию.

микой массы тела, характером заболевания (доброкачественно или злокачественное) и предстоящего оперативного вмешательства.

Всем пациентам независимо от проведенного оперативного вмешательства интраоперационно формировалась подвесная микроеюностома по Витцелю—Айзельбергу.

В течение 6—12 ч после операции пациентам начинали проведение энтерального питания через микроеюностому в сочетании с парентеральным

питанием. При достижении целевого объема энтерального питания (2000 мл/сут) парентеральное введение жидкостей и питания прекращалось, удалялся центральный венозный катетер.

В послеоперационном периоде, в том числе после выписки из стационара, всем пациентам рекомендовалось лечебное питание гиперкалорическими смесями в виде сипинга до нормализации массы тела, а также применение пероральных препаратов железа и витаминов.



Рис. 1. Алгоритм предоперационного лечебного питания у пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ и высоким риском НП.

NRS-2002 — Nutritional Risk Screening-2002; СП — сипинг, ГС — гастростома, ЭС — энтеростома, ПП — парентеральное питание, НГЗ — назогастральный зонд, НИЗ — назоинтестинальный зонд.

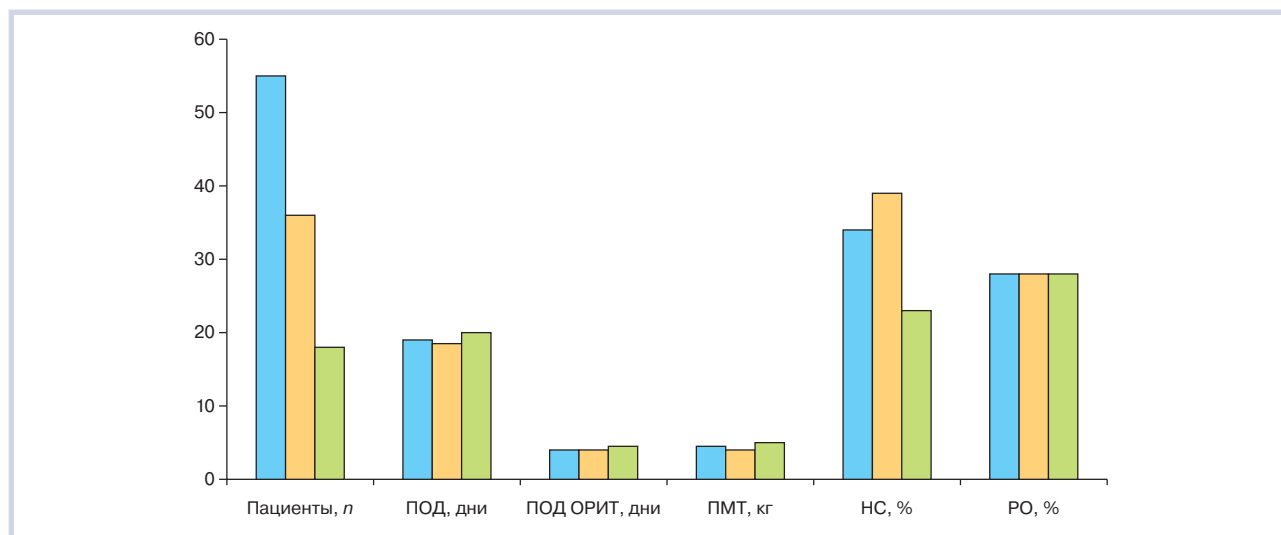


Рис. 2. Результаты лечения пациентов в группах высокого и низкого риска.

ПОД — послеоперационный койко-день, ПОД ОРИТ — послеоперационный койко-день в отделении реанимации и интенсивной терапии, ПМТ — потеря массы тела, НС — несостоятельность анастомоза, РО — респираторные осложнения.

Результаты и обсуждение

НП является основной проблемой при лечении хирургических пациентов, в особенности при выполнении оперативных вмешательств на верхних отделах ЖКТ [10, 13]. У большинства хирургических пациентов за время нахождения в стационаре отмечается снижение массы тела и ухудшение показателей нутритивного статуса. G. Hill и соавт. в 1977 г. определили НП как основной фактор риска развития осложнений и летальности у пациентов хирургического профиля [8]. Основным способом коррекции НП является проведение лечебного питания в периоперационном этапе, что позволяет снизить частоту осложнений и летальности среди пациентов с высоким риском НП [14]. Энтеральное питание рассматривается как метод выбора в связи с меньшим риском развития осложнений и более низкой стоимостью [6, 15].

R. Stratton и соавт. провели метаанализ по изучению влияния диетического и лечебного питания и пришли к выводу, что использование лечебного питания (пероральное или зондовое) приводит к снижению частоты осложнений, в том числе сепсиса, пневмонии и инфекционных осложнений, со стороны послеоперационной раны [16].

В нашем исследовании при проведении скрининга риска НП среди пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, госпитализированных для планового оперативного вмешательства, 66,7% пациентов имели высокий риск развития НП (NRS-2002 более 3 баллов), из них лишь 25,9% имели дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²). Среди пациентов с нормальным или повышенным ИМТ (более 18,5 кг/м² и менее 30 кг/м²) более 3 баллов по шкале NRS-2002 имели 50% пациентов, что свиде-

тельствует о частой недооценке НП у данной категории пациентов.

Всем пациентам с высоким риском НП проводилось предоперационное лечебное питание на основе разработанного протокола. 5 (9,3%) больным с доброкачественными заболеваниями с целью коррекции НП проведено этапное лечение с наложением гастростомы для обеспечения питания и предоперационной подготовки в течение 4–8 нед.

По результатам клиничко-лабораторных исследований на дооперационном этапе анемия выявлена у 14 (25,9%) пациентов. Средний уровень гемоглобина до операции в группе ВР составил 129 г/л, в группе НР — 134 г/л, с достоверным снижением уровня в послеоперационном периоде внутри групп ВР и НР (108 и 102 г/л соответственно; $p < 0,01$).

Ухудшение в нутритивном статусе за время госпитализации отмечается у большинства пациентов хирургических стационаров [10, 13, 17, 18]. Кроме того, по данным M. Vaker и соавт. [19], 95% пациентов после проведения резекции пищевода не достигают исходного уровня массы тела в течение года, а 12% больных продолжают терять массу тела в течение 6 мес после операции. В нашем исследовании у всех пациентов отмечено снижение массы тела за время нахождения в стационаре, несмотря на проведение лечебного питания, в среднем на 4,3±3,6 кг. Наибольшее снижение массы тела отмечено у пациентов с исходно повышенным ИМТ (8,4±6,4 кг) в сравнении с пациентами с нормальным (3,31±2,6 кг) и пониженным ИМТ (3,79±2,1 кг; $p=0,05$) и в группе НР (5,3±5 кг) в сравнении с группой ВР (3,64±2,6 кг; $p=0,012$). Значимых различий в длительности послеоперационного койко-дня и койко-дня в ОРИТ, в частоте осложнений в зависимости от ИМТ и группы риска НП не выявлено (рис. 2). Летальность составила 0%.

НП ассоциируется с более продолжительным пребыванием пациентов в стационаре и в ОРИТ при проведении оперативных вмешательств [10], а также с риском развития инфекционных и респираторных осложнений. В нашем исследовании не отмечено значимого уровня различий в частоте осложнений, длительности нахождения в ОРИТ и в стационаре, что не совпадает с результатами исследования О. Ben-Ishay и соавт. [10], но мы предполагаем, что группы ВР и НР в нашем исследовании не различались по основным показателям в связи с применением протокола лечебного питания в периоперационном периоде, что и позволило снизить частоту осложнений у пациентов с ВР НП, хотя данное утверждение требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Всем пациентам хирургических стационаров необходимо проводить динамический скрининг НП, так как НП часто остается невыявленной, а

ухудшение в питательном статусе возникает у большинства пациентов в послеоперационном периоде.

2. У пациентов с хирургическими заболеваниями верхних отделов ЖКТ при высоком риске развития НП проведение предоперационного лечебного питания является эффективным и экономически выгодным методом профилактики НП.

3. Применение комплексной оценки НП у пациентов хирургического профиля, в том числе с использованием различных инструментов (NRS-2002) позволяет выявлять пациентов ВР даже при нормальных показателях ИМТ.

4. Пациентам высокой степени риска НП должна составляться персонализированная программа лечебного питания, включающая предоперационную подготовку, раннее послеоперационное питание, а также комплекс мер по проведению коррекции НП в позднем послеоперационном периоде на амбулаторном этапе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лейдерман И.Н., Сивков О.Г. *Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы: Руководство для врачей.* М.; 2010:2.
2. Mariette C, De Botton M, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2128-2134. doi:10.1245/s10434-012-2225-6
3. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга). *Исследования и практика в медицине.* 2015;2(3):82-88. doi:10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88
4. Dewys W, Begg C, Lavin P, Band P, Bennett J, Bertino J, Tormey D. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American Journal of Medicine.* 1980;69(4):491-497. doi:10.1016/s0149-2918(05)80001-3
5. Gupta R, Ihmaidat H. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(8):634-643. doi:10.1016/s0748-7983(03)00124-0
6. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition.* 2006;25(2):224-244. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.015
7. Van Stijn MFM, Korkic-Halilovic I, Bakker MSM, van der Ploeg T, van Leeuwen PAM, Houdijk APJ. Preoperative Nutrition Status and Postoperative Outcome in Elderly General Surgery Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013;37(1):37-43. doi:10.1177/0148607112445900
8. Hill G, Blackett R, Pickford I. Malnutrition in surgical patients: an unrecognised problem. *The Lancet.* 1977;309(8013):689-692. doi:10.1016/s0140-6736(77)92127-4
9. Eys SD, Schofield AC, Wahle KWJ, Garcia-Caballero M. Nutrition and the surgical patient: Triumphs and challenges. *The Surgeon.* 2005;3(3):139-144. doi:10.1016/s1479-666x(05)80033-2
10. Ben-Ishay O, Gertsenzon H, Mashiach T, Kluger Y, Chermesh I. Malnutrition in Surgical Wards: A Plea for Concern. *Gastroenterology Research and Practice.* 2011:1-4. doi:10.1155/2011/840512
11. Studley HO. Percentage of weight loss: basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *Journal of the American Medical Association.* 1936;106(6):458-460. doi:10.1001/jama.1936.02770060032009
12. Kondrup J, Allison S, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition.* 2003;22(4):415-421. doi:10.1016/s0261-5614(03)00098-0
13. Cerantola Y, Grass F, Cristaudi A, Demartines N, Schäfer M, Hübner M. Perioperative Nutrition in Abdominal Surgery: Recommendations and Reality. *Gastroenterology Research and Practice [Internet].* 2011;2011:1-8. doi:10.1155/2011/739347
14. Bozzetti F, Mariani L. Perioperative nutritional support of patients undergoing pancreatic surgery in the age of ERAS. *Nutrition.* 2014;30(11):1267-1271. doi:10.1016/j.nut.2014.03.002
15. Peter J, Moran J, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Critical care medicine.* 2005;33(1):213-220. doi:10.1097/01.ccm.0000150960.36228.c0
16. Stratton R, Elia V. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2007;19(5):353-358. doi:10.1097/meg.0b013e32801055c0
17. Gottraux S, Maisonneuve N, Gevaux D, Fonzo-Christe C, Chiki M, Guinot-Bourquin S, Vernet P, Metivier MF, Raguso C, Pichard C. Screening and treatment of malnutrition: European Council Resolution and its potential application in Switzerland. *Rev Med Suisse Romande.* 2004;124(10):617-623.
18. Lean M, Wiseman. Malnutrition in hospitals. *BMJ.* 2008;336(7639):290-290. doi:10.1136/bmj.39449.723090.80
19. Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clinical Nutrition.* 2016;35(5):987-994. doi:10.1016/j.clnu.2015.08.010

Поступила 27.03.2017

Диагностические критерии абдоминальной ишемической болезни и методы коррекции

Проф., д.м.н. О.Ш. ОЙНОТКИНОВА

ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Московская область, Красногорск, Россия

Цель — изучить эпидемиологические и клинические особенности абдоминальной ишемической болезни (АИБ), обусловленной атеросклеротическим поражением брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей. Оценить характер жалоб, роль объективных и инструментальных методов обследования в соответствии с классом и уровнем доказательности. Проанализировать эффективность немедикаментозных, медикаментозных и эндоваскулярных методов коррекции. **Материал и методы.** Проводили клиническое наблюдение, оценку липидного состава сыворотки крови, уровня глюкозы, трансаминаз крови. Изучали морфофункциональные показатели органов пищеварения на фоне нарушенного кровоснабжения и перфузии у 234 больных с атеросклеротическим стенозированием непарных висцеральных ветвей брюшной аорты. Оценку сосудистого русла оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии, компьютерной (КТ) или магнитно-ядерной томографии, ангио- или аортографии. Состояние биоткани желудка изучали методом двухчастотной интрагастральной импедансометрии. Для комплексной оценки функционального состояния гепатоцитов, желчного пузыря, внутривнепеченочных желчных протоков проводили динамическую скintiграфию печени. Состояние ткани поджелудочной железы изучали по данным ультразвукового исследования. **Результаты.** Представлены ишемические формы абдоминальной висцеропатии. Определены диагностические критерии ишемической висцеропатии при АИБ. Показана неоднородность клинико-функциональных нарушений в желудке, печени, поджелудочной железе, кишечнике в зависимости от стадии течения АИБ. Доказаны эффективность эндоваскулярных методов в коррекции перфузионных нарушений органов пищеварения и роль комплексной немедикаментозной и медикаментозной гиполипидемической терапии в профилактике прогрессирования атеросклеротического процесса и развитии рестенозов. **Заключение.** Выделено две клинико-морфологические формы — абдоминальная висцералгия и абдоминальная ишемическая висцеропатия. Анализ методов хирургической коррекции показал высокую эффективность эндоваскулярного лечения при атеросклеротическом поражении непарных висцеральных артерий брюшной аорты с клиническими проявлениями АИБ.

Ключевые слова: абдоминальная ишемическая болезнь, ишемическая гепатопатия, панкреатопатия, гепатопатия, энтероколитопатия, атеросклероз брюшной аорты и непарных висцеральных ветвей, стеноз чревного ствола, эндоваскулярные методы, статины, псилиум.

The diagnostic criteria for chronic abdominal ischemia and the methods for its correction

O.SH. OINOTKINOVA

Federal state budgetary institution «A.A.Vishnevsky Third Central Military Hospital», Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk, Russia

Aim. The objective of the present work was to study the epidemiological and clinical features of abdominal ischemic disease (AID) developing as a result of atherosclerotic lesions of the abdominal aorta and its unpaired visceral branches. Other goals included the elucidation of the character of the patients' complaints, the role of the objective and instrumental examination in accordance with the level of proof, the analysis of the effectiveness of the non-pharmacological, pharmacological and endovascular methods of the treatment of the pathology in question. **Material and methods.** We carried out the clinical observation, determined the lipid composition of blood serum, measured the blood glucose level and transaminase activity. Also investigated were the morphological and functional characteristics of the digestive system in the patients experiencing compromised blood supply and perfusion concurrent with atherosclerotic stenosis of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta. The study included 234 patients with this condition in whom the state of the vascular bed was evaluated by Doppler ultrasound examination, CT or MRI angiography, and aortography. The condition of the biological tissue of the stomach was studied with the use of the intragastric dual-frequency impedance technique. The comprehensive assessment of the functional state of hepatocytes, gall bladder, intra-extrahepatic bile ducts was carried out by dynamic scintiography of the liver. The condition of the pancreatic tissue was evaluated by ultrasound. **Results.** The study made it possible to identify various ischemic forms of abdominal visceropathies. The diagnostic criteria for ischemic visceropathies associated with the abdominal ischemic disease were defined and evidence obtained suggesting the heterogeneity of the clinical and functional disorders of the stomach, liver, pancreas, and intestines depending on the clinical stage of AIB. The results of the study confirm the effectiveness of the endovascular techniques employed for the correction of perfusion disorders of the digestive system and the role of comprehensive non-pharmacological and pharmacological lipid-lowering therapy in the prevention of both further progression of coronary atherosclerosis and the development of restenosis. **Conclusion.** We have distinguished two clinical morphological forms of abdominal ischemia, viz. abdominal visceralgia and abdominal ischemic visceralgia. The analysis of the methods for the surgical correction of either of these conditions has demonstrated the high effectiveness of the endovascular treatment of the patients presenting with the atherosclerotic lesions of the unpaired visceral arteries of the abdominal aorta with the clinical manifestations of abdominal ischemic disease.

Keywords: abdominal coronary artery disease, ischemic hepatopathy, pancreatopathy, hepatopathy, Yersinia enterocolitica, atherosclerosis of the abdominal aorta and its unpaired visceral branches, celiac trunk stenosis, endovascular techniques, statins, psyllium.

Атеросклероз артерий непарных висцеральных ветвей брюшной аорты (БА), кровоснабжающих пищеварительные органы, по частоте распространения занимает пятое место вслед за атеросклерозом коронарных артерий, аорты, брахиоцефальных и почечных артерий [1]. Наиболее часто поражаются чревный ствол (ЧС), проксимальные части верхней брыжеечной артерии (ВБА) и нижней брыжеечной артерии (НБА), селезеночной артерии, реже — гастродуоденальная артерия, печеночные артерии меньшего калибра. Атеросклеротический процесс в пораженных сосудах приводит к уплотнению их стенок, стенозированию или окклюзированию просвета и, таким образом, к полному нарушению их проходимости. Все это вызывает развитие хронической абдоминальной ишемии, которая проявляется приступами абдоминальных болей, главным образом в периоды функциональной активности пищеварительных органов [1].

Прогрессирование нарушений висцерального кровообращения влечет за собой постепенно нарастающие диффузные структурные изменения в пищеварительных органах с расстройством их функции [1—5]. Ишемический генез поражения висцеральных органов подтверждается аналогичными изменениями в них при экстравазальной компрессии ЧС, которая по сути является экспериментальной моделью абдоминальной ишемии, созданной природой [2, 6]. Клинические наблюдения за больными с абдоминальным атеросклерозом позволили установить, что вовлечение в патологический процесс висцеральных органов сопровождается изменением клинической симптоматики заболевания. Выделены две клинико-морфологические формы течения хронической абдоминальной ишемии. Для первой формы характерны приступы абдоминальных болей без признаков поражения внутренних органов, для второй — сочетание болевого синдрома с субъективными ощущениями и объективными проявлениями поражения пищеварительных органов. Эту форму мы обозначили термином «ишемическая абдоминальная висцеропатия», поскольку она определяет патогенез и локализацию процесса, а также степень тяжести морфологических изменений в пораженных органах [1].

Диагностика абдоминального атеросклероза и клиническая картина абдоминальной ишемической болезни (АИБ) многообразна. Это патологическое состояние протекает под маской различных гастроэнтерологических расстройств, что представляет существенные трудности для диагностики [2]. Кроме того, известно стремление врачей во всех случаях абдоминальной симптоматики диагностировать лишь гастроэнтерологическую патологию, недооценивая возможность сосудистых поражений. Кроме

того, в широкой клинической практике отсутствуют неинвазивные методы скрининговой диагностики и недостаточно ангиологов, подготовленных в области ультразвуковой диагностики.

Выделяют три основных симптома заболевания: боли в животе; желудочную и кишечную диспепсию (дисфункция кишечника); прогрессирующее похудание [1—3, 7]. В клиническом течении различают три стадии: компенсированную (доклиническую), стадию субкомпенсации и декомпенсации [1, 7].

Хроническая абдоминальная ишемия диагностируется у 3,2% больных, находящихся на стационарном лечении в терапевтических и гастроэнтерологических стационарах по поводу хронических заболеваний органов пищеварения [1, 4], а также у 2,8% клинически обследованных больных с поражением БА и ее ветвей [7, 8]. У 66,4% больных диагностируется выраженный атеросклероз коронарных артерий с клиникой ишемической болезни сердца. Создается впечатление, что атеросклероз чревных брыжеечных и коронарных сосудов развивается параллельно [1, 2]. В одних случаях кардиальная боль появляется раньше, чем симптомы мезентериальной недостаточности, в других — последовательность иная. При этом если еще нет никаких признаков болезни при относительной компенсации абдоминального кровообращения, появление первичного метеоризма в виде чувства переполнения после приема пищи, отрыжку следует рассматривать как предикторы и ранние признаки чревной недостаточности аналогично стенокардии при атеросклерозе коронарных артерий [1, 2].

В общей популяции больных атеросклеротическое поражение ЧС встречается в 25—45% случаев, ВБА — в 30—80%, НБА — в 23% случаев. При ангиографическом исследовании поражение непарных висцеральных ветвей выявляется у 4—54% больных.

Говоря о терминологии атеросклеротических поражений органов пищеварения, исходя из современных представлений о морфологическом атеросклеротическом субстрате и ведущей роли функционального состояния гемодинамики в развитии клинической картины заболевания, оправдано введение термина «абдоминальная ишемическая болезнь» [1, 2].

АИБ — заболевание органов пищеварения, обусловленное несоответствием абдоминального кровотока потребностям органов пищеварения в кислороде, приводящее к метаболическим нарушениям с развитием ишемии или некроза и висцеропатий [1, 2, 7, 9]. При этом изолированное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается в 14,5%, печени — в 20,5%, поджелудочной железы (ПЖ) — в 26,3% случаев, у 86,2% больных отмечено сочетанное поражение органов пищеварения, что

нередко затрудняет раннюю диагностику поражения того или иного органа.

Материал и методы

Нами обследованы 234 больных АИБ с поражением БА и ее непарных висцеральных ветвей. В группе исследования преобладали мужчины — 190 (68,3%) человек, женщин было 44 (31,7%). Возраст обследуемых варьировал от 48 до 87 лет (средний возраст $53,9 \pm 16,6$ года). Диагноз АИБ устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза и был верифицирован результатами инструментальных методов исследования. Всем пациентам проведено исследование состояния непарных висцеральных ветвей БА методами рентгеноконтрастной аортографии (РКА) ($n=1848$), компьютерно-томографической ангиографии (КТА) ($n=436$), цветным дуплексным сканированием (ЦДС) ($n=181$) и отмечено окклюзионно-стенотическое поражение непарных висцеральных ветвей БА более 50% [8].

РКА проводилась на ангиографических установках Advantix AFM фирмы «General Electric» и Alura Xper FD 10 фирмы «Philips» с использованием цифровой субтракционной техники обработки изображения. КТА висцеральных артерий выполнялась на компьютерном томографе Somatom Sensation 16 фирмы «Siemens» в режиме спирального сканирования с использованием стандартных программ болюсного контрастного усиления Bolus tracking. При проведении РКА и КТА использовались неионные контрастные йодсодержащие вещества типа Omnipaque. Для оценки состояния гемодинамики по непарным висцеральным ветвям БА проводили ЦДС БА, ЧС и ВБА на ультразвуковом сканере Antares фирмы «Siemens» [10, 11].

Исследование свойств биоткани желудка проводилось методом двухчастотной интрагастральной импедансометрии с использованием реогастрографа РГГ9-01. Проводилось изучение кислотообразующей функции желудка натощак и в базальную фазу секреции. Для выявления атрофических изменений и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) гастродуоденальной зоны проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) аппаратами фирмы «Olympus».

Исследование трансаминаз, билирубина, альбумина, протромбинового индекса, амилазы проводили с помощью стандартных наборов на биохимическом анализаторе Architect С 800. Для комплексного изучения функционального состояния гепатоцитов, желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков проводили динамическую сцинтиграфию печени (компьютерная гепатобилигастросцинтиграфия) с Тс-99м-броммезидой на гамма-камерах

МВ 91 с системой сбора и обработки радиоизотопной информации ГОЛД-РАДА. Состояние ретикулоэндотелиальной системы определяли при помощи статической сцинтиграфии печени и селезенки с Тс-99м-технефитом на эмиссионных компьютерных томографах Starcam 4000 i фирмы «General Electric» (США) или Е.САМ фирмы «Siemens» (США—Германия). Состояние ткани ПЖ изучали по данным ультразвукового исследования.

Результаты

Среди обследованных 234 больных АИБ наиболее частым симптомом была абдоминальная боль, наблюдаемая в 213 (81,3%) случаях. Важной особенностью было возникновение болей через 20—30 мин после приема пищи на высоте пищевой нагрузки, продолжающихся 2—2,5 ч и зависящих не от качества, а от объема съеденной пищи. Боль чаще носила ноющий характер — такую жалобу предъявляли 89 (78,9%) больных; плохо поддавалась медикаментозной коррекции и купировалась, как правило, самостоятельно. По локализации преобладала боль в эпигастральной области — в 80 (70,8%) случаях, в мезогастральной области — в 13 (11,5%), в левом подреберье — в 16 (14,2%), разлитая во всех отделах живота — в 4 (3,5%). При прогрессирующем нарушении кровоснабжения органов пищеварения клиническая симптоматика видоизменялась, продолжительность боли увеличивалась до 4 ч и более. При декомпенсированном течении боль приобретала постоянный характер с различной иррадиацией: в спину, в поясничную область, опоясывала в верхней половине живота, «разливалась» по всему животу. Обострение боли могло быть связано не только с приемом пищи, но и с резким подъемом артериального давления, приступами нарушения ритма сердца, ходьбой. Купирование спазмолитическими средствами и ненаркотическими анальгетиками не всегда было эффективным.

Вторым симптомом является дисфункция кишечника: желудочная и кишечная диспепсии — в 62 (44,6%) случаях; тяжесть в эпигастрии — в 58 (93,5%) случаях, вздутие живота после приема пищи — в 52 (83,9%). Реже отмечались изжога — в 11 (17,7%), отрыжка — в 8 (12,9%), запор приобретал постоянный характер и плохо поддавался медикаментозным воздействиям — в 22 (35,5%), неустойчивый стул — в 14 (22,6%) наблюдениях.

Третьим характерным симптомом было прогрессирующее похудание, отсутствие аппетита, слабость, повышенная утомляемость, нередко настолько выраженные, что у специалистов возникало подозрение на онкологическое заболевание. Жалобы на снижение массы тела предъявляли 30

(21,6%) пациентов. При этом расчет индекса массы тела (соотношение роста и массы тела) показал пониженное питание или гипотрофию у 29 (22,9%) больных, что отражало разные стадии ишемического процесса.

При объективном исследовании больных АИБ отмечались симптомы сочетанного поражения других сосудистых бассейнов у 66 (93%) больных, ишемическая болезнь сердца у 59 (83,1%), гипертоническая болезнь у 58 (81,7%), сахарный диабет у 12 (8,6%), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей у 24 (17,2%), церебральных артерий у 6 (4,3%). Для больных был характерен астенодепрессивный синдром: выражение лица отражало состояние тревоги или депрессии, они неподвижно лежали на спине, приложив руки к животу. Вместе с тем живот активно участвовал в акте дыхания, а при пальпации оставался мягким. Следует отметить симптом пальпаторной болезненности БА. Плотная, с выраженной пульсацией, нередко смещенная влево от срединной линии БА была болезненна на всем протяжении от мечевидного отростка до ее бифуркации, что обусловлено расстройством кровообращения в стенке аорты и раздражением солнечного сплетения.

При проведении глубокой скользящей пальпации отмечались симптомы поражения внутренних органов. При стенозе ЧС в 35% случаев выявлялась болезненность в области проекции ПЖ под мечевидным отростком с иррадиацией в правое подреберье. При поражении бассейна ВБА поражалась тонкая кишка, боль локализовалась в мезогастральной области (вокруг пупка) с иррадиацией по всему животу, при поражении НБА поражалась толстая кишка с иррадиацией в левую подвздошную область, а также область нисходящей и сигмовидной кишки, в ряде случаев — в правую половину поперечной ободочной, восходящей и слепой кишки.

Важное значение в диагностике абдоминального атеросклероза имеет аускультация живота, которая позволяет выявить два варианта шумов. Первый вариант шума характерен для атеросклероза брюшной аорты и выслушивается в области ее проекции на брюшную стенку от мечевидного отростка до пупка. При вовлечении в патологический процесс подвздошных артерий шум от пупка проводится к пупартовым связкам. Вторым вариантом шума наблюдается при стенозе ЧС или ВБА и выслушивается локально в эпигастральной области на 2—4 см ниже мечевидного отростка. Интенсивность обоих вариантов шумов и их характер различны: от нежного дующего до грубого громкого. Систолический шум выслушивался в проекции ЧС и ВБА у 60 (43,2%) больных ($p < 0,01$).

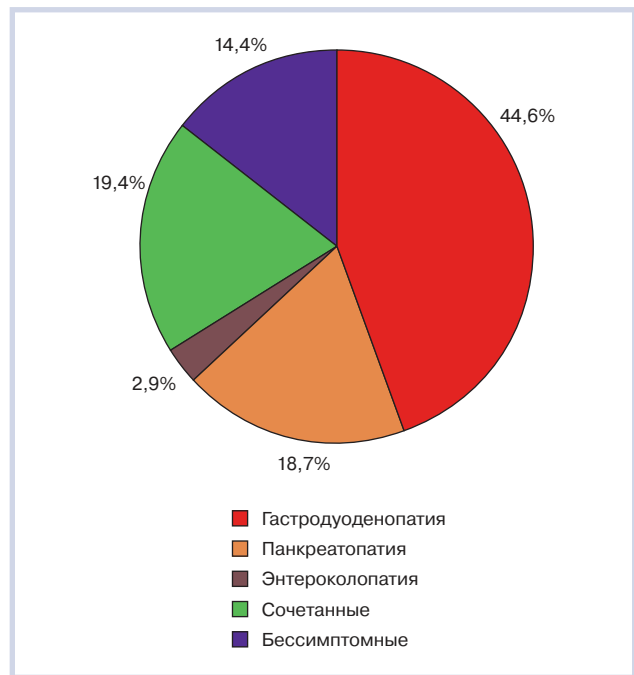


Рис. 1. Доля выявленных клинических форм ишемической висцеропатии.

Среди клинических форм АИБ [1] у 62 (44,6%) наблюдаемых больных преобладала ишемическая гастродуоденопатия. Реже отмечались ишемическая панкреатопатия — у 26 (18,7%) лиц, а также сочетанные висцеропатии — у 27 (19,4%), протекавшие преимущественно в виде комбинации ишемической гастродуоденопатии и ишемической панкреатопатии. У 4 (2,9%) больных установлена ишемическая энтероколопатия, у 20 (14,4%) отмечено бессимптомное течение заболевания, соответствующее компенсированной (доклинической) стадии АИБ (рис. 1).

В анализируемой группе пациентов с атеросклеротическим поражением отсутствовали существенные нарушения лабораторных показателей (аланин- и аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин и протромбиновый индекс), статистически не отличаясь от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Вместе с тем в 85% случаев диагностирована вторичная дислипидемия: общий холестерин составлял $7,2 \pm 1,5$ ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — 3,9 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — 0,8 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 3,5 ммоль/л ($p > 0,05$).

При инструментальном и лабораторном обследовании больных с АИБ выявляли признаки сопутствующего диффузного морфологического поражения и функциональная недостаточность пищеварительных органов и провести дифференциальную

диагностику с очаговыми, воспалительными и другими гастроэнтерологическими заболеваниями.

Ишемическая гастропатия

Нарушения функциональной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) наблюдаются в 44,4% случаев. У больных язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и язвенной болезнью ДПК (ЯБ ДПК) по сравнению со здоровыми отмечалось статистически достоверное уменьшение средних показателей внутрижелудочной кислотности в течение всех временных периодов суток, включая пищеварительный. При этом интрагастральная кислотность в пищеварительный период значительно ниже, чем в межпищеварительный. Средние показатели внутрижелудочной кислотности во все временные периоды суток в среднем снижены на 10—15%. Внутрижелудочная кислотность в фазе ремиссии и фазе обострения не претерпевала каких-либо существенных различий в средних показателях. Снижение активного базального кислотообразования при ишемических язвах мы связываем с нарушением кровоснабжения, ишемией и дистрофическими нарушениями кислотообразующего аппарата желудка, ДПК. Снижение защитных свойств СОЖ, ДПК, уменьшение секреции бикарбонатов ПЖ и ДПК, нарушения тонуса пилорического сфинктера на фоне хронической ишемии приводят к возникновению язвенных дефектов, угнетению секретобразования и кислотопродукции.

При морфологическом изучении структуры СОЖ у 52,7% больных отмечен диффузный атрофический процесс, в 63,1% — диффузное атрофическое поражение СОЖ, в 18,6% — атрофия СОЖ с кишечной метаплазией, в 32,3% — эрозии в области малой кривизны, в 26,4% — язвы желудка с преимущественной локализацией в области малой кривизны и антрального отдела, луковицы ДПК. В 64,2% случаев отмечен диффузный атрофический процесс слизистой оболочки как желудка, так и ДПК. При этом наблюдалась перестройка по пилорическому типу и кишечная метаплазия покровно-ямочного эпителия, склеротические изменения с разрастани-

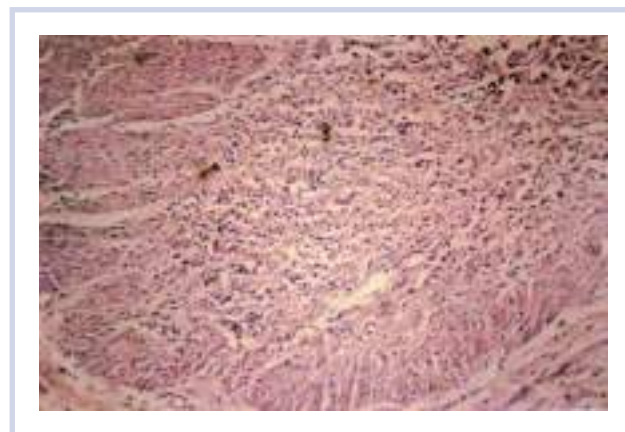


Рис. 2. Участок атрофичной слизистой оболочки с практически полным исчезновением железистых структур, подслизистый и мышечный слои склерозированы.

ем волокнистой соединительной ткани как в слизистой оболочке, так и в мышечной оболочке (рис. 2).

Наблюдаемые изменения в слизистой и мышечной оболочках и сосудистом русле желудка свидетельствуют об их функциональном нарушении вследствие снижения репаративных возможностей на фоне трофических расстройств.

У больных ишемической язвой желудка и ДПК в краевой и периульцерозной зонах язвенного дефекта отмечена значительная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Повышение уровня продуктов ПОЛ в сыворотке крови отражает их активацию и тяжесть пораженного органа (см. таблицу). Наблюдаемая активация ПОЛ и угнетение ферментов АДС сохраняются в околорубцовой зоне после наступления клинической ремиссии. Очевидно, что гипоксия способствует конверсии внутриклеточного АТФ в гипоксантин, являющийся источником электронов для вновь образовавшейся КО. При ишемии барьер СОЖ и ДПК нарушается, что приводит к ретродиффузии ионов H^+ , которые непосредственно повреждают слизистый эпителий.

При ЯБЖ в 10—20% случаев язвы множественные, стелющиеся, неглубокие, неправильной фор-

Количество ИАС, продуктов ПОЛ и АО в слизистой оболочке желудка при ишемической язве желудка

Показатель	Контроль (n=25)	Ишемическая язва		
		фаза обострения		фаза ремиссии
		периульцерозная зона	край язвы	околорубцовая язва
ИДС, мМ/л	0,44±0,02	0,65±0,05	1,18±0,06	0,83±0,02
ДК, мМ/л	0,30±0,02	0,55±0,05	0,76±0,05	0,59±0,04
ДМ, мкМ/л	0,20±0,01	0,25±0,02	0,39±0,04	0,30±0,01
МДА, мкМ/л	0,75±0,05	0,91±0,06	1,25±0,06	1,02±0,05
АО, %	61,1±6,0	41,2±3,5	39,4±2,5	47,4±2,5

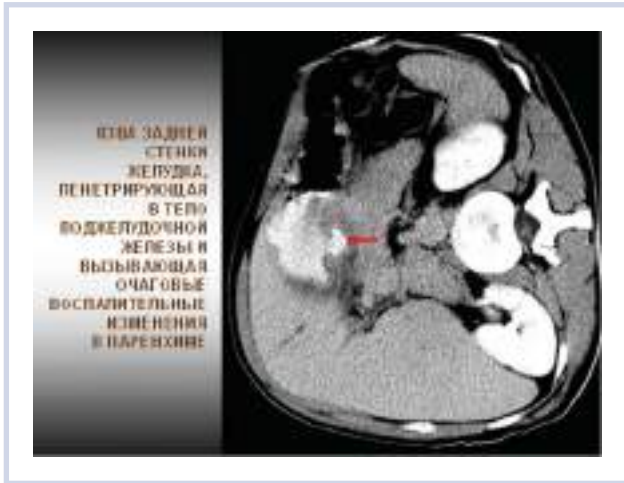


Рис. 3. Язва задней стенки желудка, пенетрирующая в тело поджелудочной железы на фоне стеноза чревного ствола.

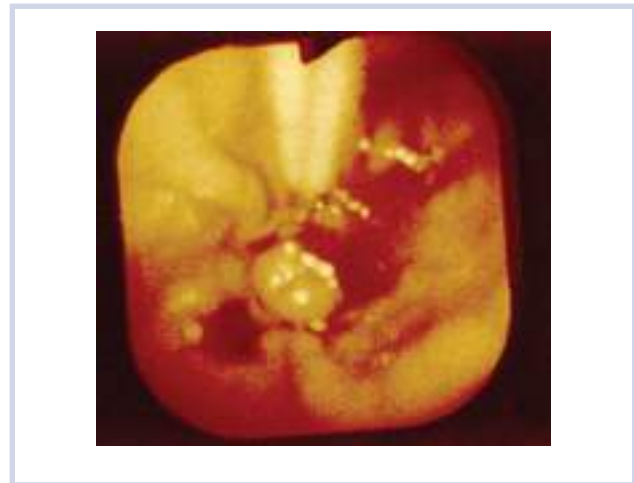


Рис. 5. Длительно незаживающая язва желудка с глубокими подрытыми краями, некротическими массами.



Рис. 4. Атрофичная слизистая оболочка желудка, лишенная складчатости.

1 — послеязвенный рубец в области угла малой кривизны.



Рис. 6. Сканиограмма печени с Се-метионином. Внутривнутрипеченочный и печеночный холестааз.

мы, в 1,4% случаев сочетаются с язвой луковицы ДПК, большая язва в антральном отделе желудка встречается в 24,4% случаев (рис. 3–5), при ЯБ ДПК площадь язвы составляет до 20 мм, носит вялотекущий затяжной характер, имеет стертую клиническую картину, характеризуется сниженной секреторной функцией и отсутствием патологической микрофлоры, включая *Campylobacter pylori*.

Ишемическая гепатопатия

По данным динамической сцинтиграфии печени отмечено нарушение поглотительной функции печени (T_{\max} печени $13,8 \pm 1,0$ мин; в норме $10,6 \pm 0,23$ мин) ($p < 0,05$), что находило косвенное подтверждение в увеличении времени появления желчи и желчном пузыре ($14,2 \pm 0,89$ мин, в норме $6,16 \pm 0,33$ мин) ($p < 0,01$). Увеличение времени реакции желчного пузыря на желчегонный агент ($T_{\text{лат}}$ $13,3 \pm 2,89$ мин, в норме $4,38 \pm 0,48$ мин) ($p < 0,01$)

могло быть обусловлено хронической ишемией СОЖ и ДПК (рис. 6).

По данным статической сцинтиграфии печени, отмечено умеренное нарушение обезвреживающей функции ретикулоэндотелиальной системы печени, процент захвата радиофармпрепарата селезенкой по отношению к печени составил $13,78 \pm 1,41\%$ (в норме $6,13 \pm 0,58\%$) ($p < 0,01$).

Биохимические показатели не являются достаточно чувствительными для характеристики состояния гепатобилиарной системы при хронической абдоминальной ишемии в стадии компенсации и субкомпенсации. Статическая и динамическая сцинтиграфии печени, являясь достаточно информативными методами для оценки состояния гепатобилиарной системы, имеют дифференциально-диагностическое значение. При АИБ на фоне атеросклеротических стенозов отмечено умеренное нарушение функции гепатоцитов и ретикулоэндотелиоцитов,



Рис. 7. Вакуольная и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов в перивенулярных зонах ацинусов.



Рис. 8. Дряблая консистенция паренхимы печени охряно-желтого цвета.

наличие печеночного и внепеченочного холестаза (см. рис. 6).

Печень принадлежит к паренхиматозным органам, чрезвычайно чувствительным к временному кислородному голоданию вследствие своего интенсивного обмена. Наступающая гипотензия сопровождается глубокими нарушениями ее самых разнообразных функций — дезинтоксикационной, синтетической, дезаминирующей и других. Наряду с этим уменьшается потребление кислорода и ограничивается дезаминирование аминокислот, синтез мочевины фосфорных соединений в печени, что сопровождается накоплением внутриклеточного неорганического фосфора, креатинина и других продуктов несовершенного метаболизма. Функциональная активность печени в среднем снижена на 30%. Учитывая факт, что по своей природе и назначению экскреторная и выделительная функции печени более стойкие по отношению к различным патологическим агентам и страдают в результате деструктивных процессов в печеночной паренхиме, соответственно тесты, отражающие дезинтоксикационную и выделительную функции печени, с точки зрения диагностики и возможной коррекции, являются поздними.

При микроскопическом исследовании обнаруживают белковую, жировую дистрофию (рис. 7). Степень функциональных и морфологических изменений печени при АИБ коррелирует со степенью тяжести поражения сосудистого русла, микроциркуляторных нарушений и метаболических расстройств. Данные изменения мы расцениваем как проявления ишемической гепатопатии с дистрофическими, фиброзными и некротическими изменениями паренхимы печени (рис. 8), с явлениями печеночно-клеточной недостаточности (латентной или явной), с нарушением белково-синтетической, свертывающей, поглотительно-выделитель-

ной функций и явлениями вне- и внутрипеченочного холестаза.

Ишемическая панкреатопатия

Ишемическое повреждение ПЖ сопровождается угнетением активности ферментов гликолиза и пентозного шунта вследствие развития гипергликемии. Результаты изучения динамики содержания инсулина в крови показали, что при субкомпенсированной стадии развивается инсулярная недостаточность. Наиболее существенно уровень инсулина в крови возрастает при стойкой висцералгии и декомпенсированном течении — до 142,3 мкг/л (фон 75,6 мкг/л).

В условиях ишемического поражения ПЖ изменяется характер гликемической кривой, что обусловлено изменениями эндокринного отдела ПЖ, вырабатывающего основные регуляторы гликемии — инсулин и глюкагон; наблюдается снижение концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида, свидетельствуя о развитии тканевой инсулинорезистентности и латентном сахарном диабете.

Таким образом, развитие тканевой инсулинорезистентности обусловлено изменениями тканевого метаболизма, развивающимися как на гуморальном, так и клеточном, мембранном и постмембранном уровнях. Выявленный феномен выхода ферментов в кровь при недостаточной активации их является настораживающим фактором возможного нарушения функционального и морфологического состояния ПЖ в условиях стенозирования ЧС.

При ультразвуковой доплерографии отмечена корреляционная зависимость степени стенозирования ЧС с морфологическим уменьшением размеров ПЖ: толщина головки колебалась от 2 до 2,4 см, толщина тела — от 1,5 до 2 см, толщина хвоста — от 0,9 до 1,2 см и коррелировали со степенью выражен-

ности липоматоза и склероза, атрофии паренхимы (рис. 9).

Отмечаются различной степени выраженности дистрофические изменения, при этом обнаруживаются клетки с явлениями как белковой (по типу зернистой), так и жировой дистрофии (мелко-, средне-, крупнокапельной). Изменения паренхимы ПЖ представлены неравномерной атрофией железистой ткани, атрофией ацинусов с замещением их рыхлой

соединительной и жировой тканью (липоматоз ПЖ) (рис. 10—13), замещение участков атрофии соединительной тканью (фиброзирование ПЖ). Отмечается метаплазия протокового эпителия, кистозное расширение протоков. Вследствие этого прогрессирует внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ. При этом параллельно развивается ишемическая энтеропатия, сущностью которой является атрофия ворсинок тонкой кишки. Сочетание атрофии паренхимы ПЖ, ее фиброза, атрофии кишечных ворсинок составляет морфологическую основу прогрессирующих мальдигестии и мальабсорбции.

Изменения ткани ПЖ в виде склеротических, атрофических, дистрофических процессов и липоматоза приводят к недостаточности как внешне-секреторной, так и внутрисекреторной функции ПЖ с развитием скрытой или явной инсулярной недостаточности в виде «ишемического» сахарного диабета.



Рис. 9. Атрофия паренхимы поджелудочной железы.

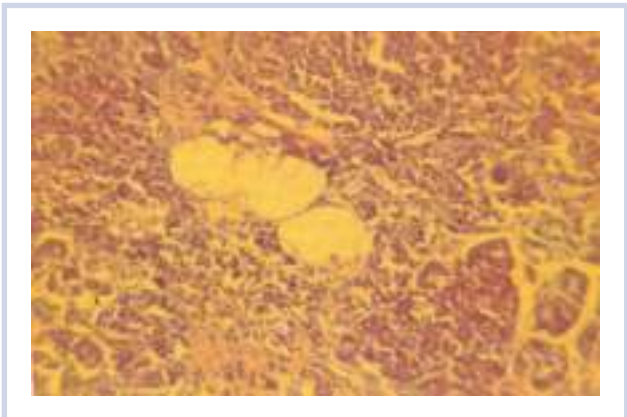


Рис. 10. Участок ткани поджелудочной железы с неравномерной атрофией ацинарных клеток с жировой инфильтрацией. Липоматоз железы.



Рис. 11. Липосклероз с обилием соединительнотканых тяжей и прослоек, мелкие фокусы жировых некрозов.

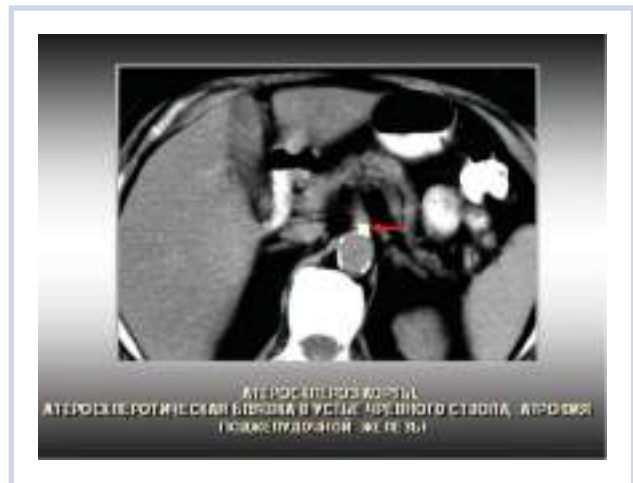


Рис. 12. Атрофия паренхимы поджелудочной железы.

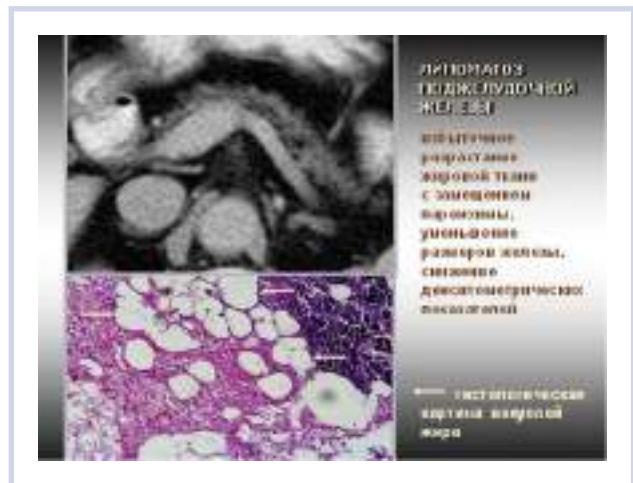


Рис. 13. Липоматоз и атрофия ткани.

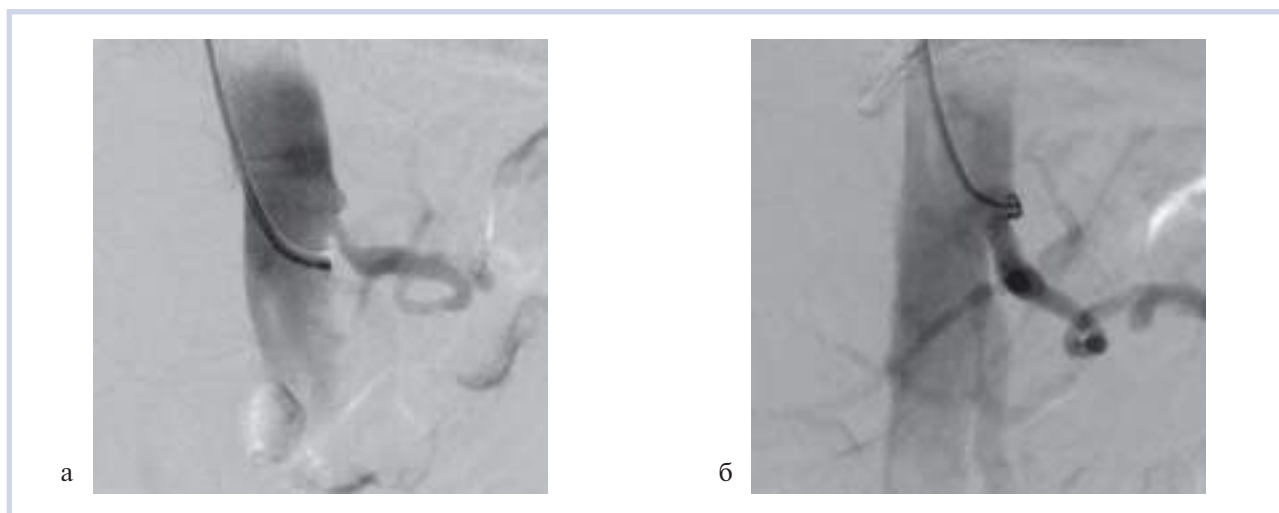


Рис. 14. На серии аортограмм стеноз чревного ствола.

а — до ангиопластики; б — после ангиопластики.

Ишемическая энтероколопатия

Следует отметить, что даже при изолированном поражении ЧС развивается дисфункция кишечника. Это обусловлено тем, что при нарушении кровообращения переток крови в бассейн ЧС не лимитирован, что приводит к недостаточности кровообращения в бассейне ВБА. Чем больше стеноз ЧС, тем сильнее происходит обкрадывание ВБА, что обуславливает большую частоту дисфункции кишечника. Все три висцеральные артерии кровоснабжают три самостоятельных бассейна. Чревно-брыжеечные и межбрыжеечные анастомозы превращают абдоминальное кровообращение в единое сосудистое русло. В этих условиях нарушение кровообращения в одном из указанных бассейнов отражается на другом вследствие перетока крови в бассейн пораженной магистрали. При этом тяжесть циркуляторных расстройств органов пораженной магистрали зависит от степени обкрадывания кровотока. Редкое проявление поражений НБА объясняется ее небольшим бассейном кровоснабжения. При ее поражении дефицит кровотока восполняется за счет ВБА через дугу Риолана или же перетока крови из бассейнов внутренних подвздошных артерий через геморроидальное сплетение, поэтому ишемия в бассейне НБА не развивается. Кровоснабжение левой половины толстой кишки нарушается при наличии сочетанного поражения подвздошных артерий или недостаточном развитии межбрыжеечных анастомозов, лимитирующих переток крови по дуге Риолана. Наличие этих факторов влечет за собой развитие терминальной колопатии: с угнетением моторной функции (упорные запоры, требующие регулярного приема слабительных или клизм, «овечий стул» периодически с примесью крови, аэроколия,

недостаточность анальных сфинктеров и ослабление детрузора) [5, 8–10].

Этиопатогенетические механизмы развития заболевания во многом определяют выбор тактики лечения.

В сочетании с медикаментозной патогенетической и симптоматической терапией большие возможности в реконструкции кровотока по висцеральным ветвям представляет чрескожная эндоваскулярная ангиопластика (ЧЭА), что обусловлено меньшей травматичностью и кровопотерей, сокращением пребывания больного в стационаре в сравнении с традиционными хирургическими методами лечения. В последние годы применение ЧЭА со стентированием значительно повысило эффективность данного метода лечения у пациентов с атеросклеротическим поражением висцеральных артерий [10, 11], а в качестве вторичной профилактики прогрессирующего атеросклеротического процесса с рецидивом абдоминальной ишемии и коррекции метаболических нарушений проводится патогенетическая терапия.

Тактика лечения

В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с поражением мезентериальных артерий, выполнение реваскуляризации должно быть рассмотрено у пациентов с симптомами поражения мезентериальных артерий (класс IIa, уровень доказательности B). В качестве метода первой линии следует рассматривать эндоваскулярное вмешательство (уровень доказательности C).

Стентирование выполнено в 26 случаях ($n=10$) (рис. 14). Отдаленные результаты оперативного лечения через 6 мес и более у 71,4% больных после реконструктивных операций расценены как положи-

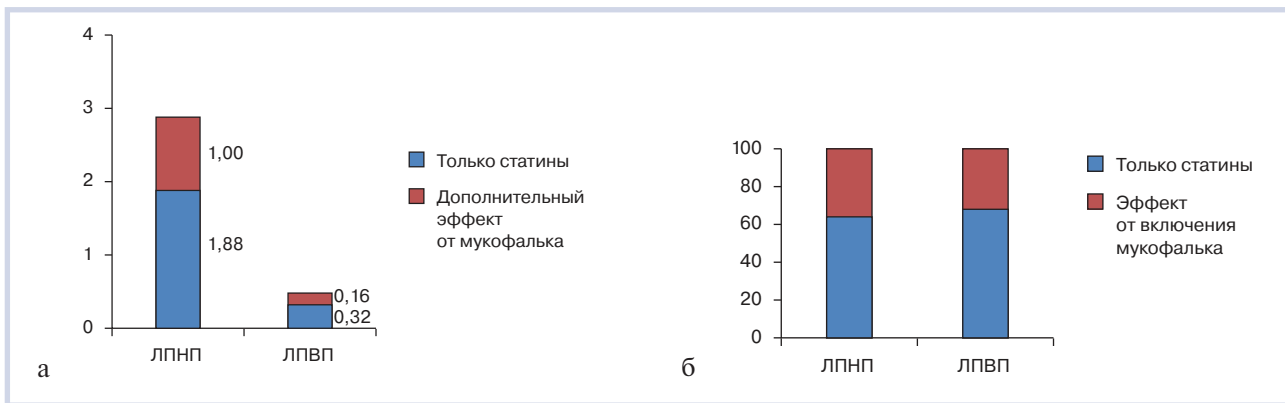


Рис. 15. Вклад статинов и псиллиума.

а — абсолютное изменение уровня ЛПНП на 43% от уровня включения и 68% от исходного уровня; ЛПВП — на 14% от уровня включения и 52% от исходного уровня; б — повышение эффективности терапии на 35%.

тельные (хорошие и удовлетворительные), у 87,9% — после условно-реконструктивных операций, у 62,5% больных — после ЧТА [6,9].

Оперативные вмешательства выполнены 60 (43,2%) больным АИБ, при этом реконструктивные и условно-реконструктивные операции — 58 пациентам. При реконструктивных и условно-реконструктивных операциях ЧС применялась левосторонняя торакофренолюмботомия по Th_{VII-IX} у 12 больных и срединная лапаротомия у 37 больных.

Ближайшие результаты хирургического лечения оценивались на момент выписки больного из стационара на основании динамики исходной клинической симптоматики, с учетом наличия послеоперационных осложнений [7], и были расценены как положительные (хорошие и удовлетворительные) после реконструктивных операций у 87,5%, условно-реконструктивных операций — у 90,2%. В ближайшем послеоперационном периоде возникли осложнения у 11 (22,3%) пациентов: реактивный панкреатит у 4 (8,2%), гематомы брюшной полости у 2 (4,1%), тромбоэмболия легочной артерии у 1 (2%), острое нарушение мозгового кровообращения у 1 (2%), постваготомические осложнения (гастростаз) у 1 (2%), пневмония с отеком легких у 1 (2%), частичное расхождение швов апоневроза у 1 (2%).

Современные принципы гипوليцидемической терапии при АИБ включают модификацию образа жизни, в том числе прекращение курения; прием псиллиума (мукофальк) и средиземноморскую диету. Когда требуется снижение ЛПНП ниже 1 ммоль/л возможна монотерапия псиллиумом, что обеспечивает нормализацию ЛПНП.

Прием псиллиума в дозе 10 г в день в течение 8 нед способствует снижению уровня общего ХС на 14%, уровня ЛПНП на 20,2% (на 1 ммоль/л) (см. рис. 5).

Как видно из представленных диаграмм, совместное назначение псиллиума (в качестве компонента диетической терапии) и статинов (розулип в дозе 20 мг) без увеличения их дозы дополнительно снижает ЛПНП еще на 35% (рис. 15).

Когда больные не переносят статины по тем или иным причинам, другие классы препаратов имеют приоритет. В нашем исследовании была показана эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК применяли у больных АИБ, получавших гиполипидемическую терапию статинами (розувастатином в дозе 20 мг). Доза УДХК составила 12—13 мг/кг. В течение 3 мес терапии отмечено снижение общего ХС на 23—24%, ТГ на 40—41%, ХС ЛПНП на 35—36%, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 25%, индекса атерогенности (ИА) на 13—14%, а также повышение ХС ЛПВП на 42% по сравнению с больными, которые получали только статинотерапию.

При приеме УДХК (12—13 мг/кг) и (10 мг) в течение 12 мес было выявлено дополнительное снижение показателя активности ХС ЛПОНП на 13%, ХС ЛПНП на 19%, ТГ на 19%, ИА на 12%, а уровень ХС ЛПВП повысился на 25% по сравнению с контрольной группой. Применение комбинации препаратов УДХК и розувастатина у больных АИБ с абдоминальными ишемическими проявлениями позволяет нормализовать липидный профиль при использовании более низких доз статинов вследствие подавления синтеза ХС в печени путем торможения ГМК-КоА-редуктазы, уменьшения кишечной абсорбции ХС и повышения экскреции ХС в желчь.

Современная консервативная терапия должна учитывать все возможные патогенетические механизмы АИБ с учетом особенностей ее клинического течения и сочетания с другими заболеваниями. При этом основной задачей является проведение как в

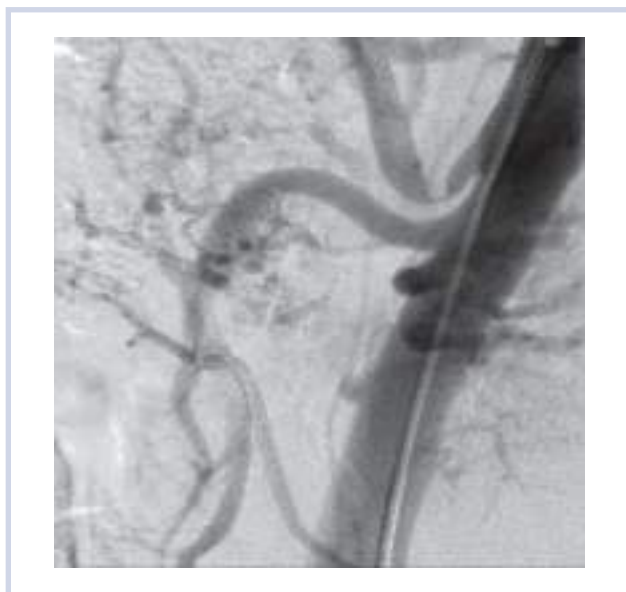


Рис. 16. Стеноз проксимальной трети чревного ствола 90%.

до-, так и в послеоперационном периоде профилактической патогенетической и симптоматической терапии с последующим динамическим наблюдением.

Представляем описание клинического случая.

Больной С., 1965 года рождения, поступил с жалобами на боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, чаще опоясывающего характера, эпизодическую тошноту. Из анамнеза стало известно, что в 1999 г. у пациента была диагностирована хроническая ЯБ ДПК, протекающая с редкими обострениями, а в 2006 г. — хронический панкреатит с рецидивирующим течением, в связи с чем мужчина неоднократно проходил лечение в гастроэнтерологических и терапевтических отделениях, включая отделение хирургии. При ЭГДС обнаружен субатро-

фический гастрит, по данным УЗИ и КТ — отечная форма панкреатита. При проведении ангиографии в проксимальном отделе ЧС выявлен стеноз 90% (рис. 16).

Выполнена эндоваскулярная ангиопластика (рис. 17). При 2-летнем наблюдении отмечена положительная клиническая динамика: абдоминальные боли не рецидивировали, обострений хронического панкреатита и ЯБ не отмечалось.

Обсуждение

Атеросклероз непарных висцеральных ветвей брюшной аорты является основной причиной развития ишемических абдоминальных висцеропатий. Проблема клиники, диагностики и лечения больных АИБ еще далека от своего решения. Проведенное исследование, касающееся оценки функционального и морфологического состояния органов пищеварения, позволило разработать программу обследования этой непростой категории больных, определить принципы консервативной терапии. Нарушение абдоминальной органной ревазуляризации сопровождается стадийностью течения и формированием ишемических функциональных нарушений и морфологических изменений в желудке, печени, ПЖ, кишечнике. Клиническая симптоматика неспецифична и разнообразна, маскируется под вид хронических воспалительных заболеваний, что затрудняет своевременную диагностику и проведение патогенетически детерминированного лечения.

В нашем исследовании разработаны комплексные подходы к ведению такого контингента больных и представлены результаты медикаментозной терапии и эндоваскулярного хирургического лечения. Независимо от стадии и проведенных опера-

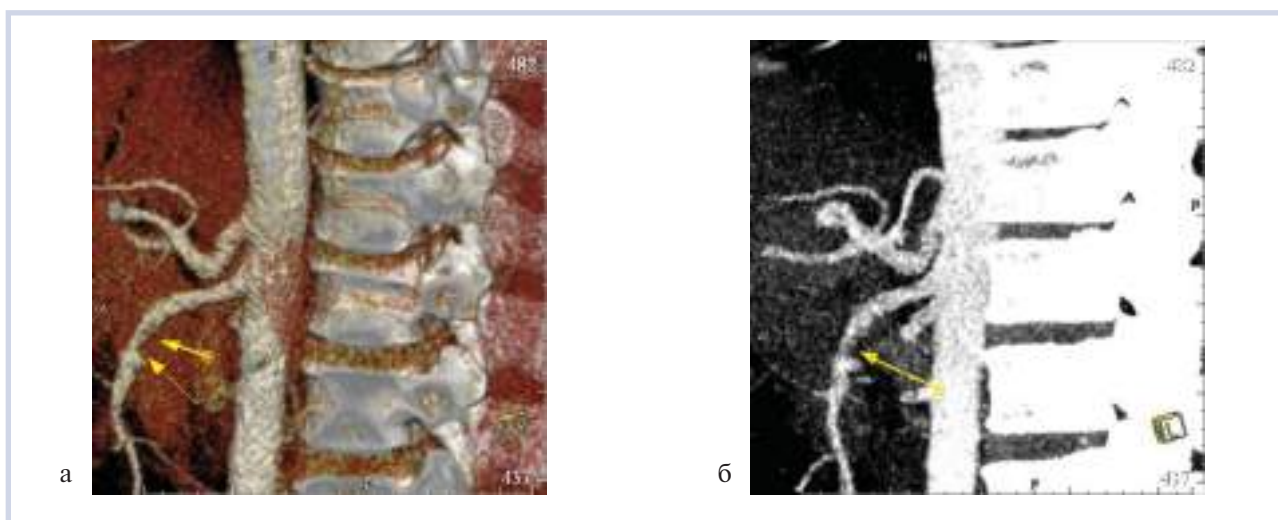


Рис. 17. Состояние после ревазуляризации стеноза чревного ствола.

ций реваскуляризации больным с АИБ необходима патогенетическая вторичная профилактика гиполлипидемическими препаратами.

Выводы

1. Отсутствие патогномоничных для хронической ишемии органов пищеварения симптомов, сходство клинической картины со многими заболеваниями пищеварительного тракта создают определенные трудности в распознавании АИБ.

2. Для больных I и II функционального класса показано динамическое наблюдение и консервативное лечение, а для пациентов III функционального класса, помимо консервативной терапии, относительным показанием является хирургическое лечение, для больных IV функционального класса оперативное лечение абсолютно показано.

3. Внедрение современных методов диагностики позволяет своевременно выявить нарушение крово-

обращения по висцеральным ветвям БА и провести комбинированное патогенетическое и симптоматическое лечение.

4. Анализ методов хирургической коррекции показал высокую эффективность эндоваскулярного лечения при атеросклеротическом поражении непарных висцеральных артерий брюшной аорты с клиническими проявлениями АИБ.

5. При проведении гиполлипидемической терапии у больных с АИБ препаратом выбора является УДХК в сочетании с псиллиумом.

6. Сочетанное применение УДХК с розувастатином позволяет снизить дозу статинов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-06-00605.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ойроткинова О.Ш., Немытин Ю.В. *Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь*. М.: Медицина; 2001;311.
2. Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. *Ишемическая болезнь органов пищеварения*. М.: Медицина; 1985;356.
3. Шальков Ю.Л. Ангиографическая диагностика сужений висцеральных артериальных стволов. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1971;2:55-59.
4. Покровский А.В. *Хронические нарушения висцерального кровообращения*. М.: Медицина; 1979:301.
5. Kremer H., Mikyska M., Dobrinski W. Truncus coeliacus: sonographischer nach wies anatomischer varianten. *Ultraschall*. 1981;2(2):90-93.
6. Гавриленко А.В. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения окклюзионных поражений непарных висцеральных ветвей брюшной аорты. *Вестник АМН СССР*. 1987;5:45-49.
7. Гавриленко А.В., Косенков А.Н. *Диагностика и хирургическое лечение хронической артериальной ишемии*. М.: Москва; 2000:308.
8. Hamed RM, Ghanduor K. Abdominal angina and intestinal gangrene — a catastrophic presentation of arterial fibromuscular dysplasia: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 1997;32(9):1379-1380.
9. Шалимов С.А., Копчак В.М., Радзиховский А.П. *Абдоминальный ишемический синдром*. Киев: Здоров'я; 1986:124.
10. Rossi V, Rebonato A, Greco L, Citone M, David V. Endovascular exclusion of visceral artery aneurysms with stentgrafts: technique and long-term follow-up. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2008;31:36-42.
11. Коков Л.С., Кармазановский Г.Г., Тарбаева Н.В., Цыганков В.Н. и др. Рентгеноэндоваскулярное лечение аневризм непарных висцеральных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;3:55-60.

Поступила 18.01.2017

Миниинвазивные технологии в хирургическом лечении злокачественных новообразований ободочной кишки

А.Ю. КАЛИНИЧЕНКО^{1*}, к.м.н. З.Б. ХАЛИЛОВ², к.м.н. Р.Х. АЗИМОВ¹, к.м.н. И.С. ПАНТЕЛЕЕВА¹, проф. Ф.С. КУРБАНОВ¹

¹Кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГПОУ ВО РУДН, ЦКБ РАН, Москва, Россия; ²Центральная больница г. Баку, Баку, Республика Азербайджан

Данная статья представляет результаты лапароскопического лечения больных раком ободочной кишки. По результатам исследования оценено влияние на возможность применения лапароскопического метода у этих больных таких клинических параметров, как возраст, гендерная принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний, локализация и стадия опухоли, а также наличие осложнений опухоли. Выявлено, что на эффективность лапароскопических операций у больных раком ободочной кишки оказывают влияние стадия опухоли и наличие опухолевых осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, лапароскопические операции, лапароскопическая гемиколэктомия, лапароскопическая резекция сигмовидной кишки.

The application of the minimally invasive technologies for the surgical treatment of the malignant colonic neoplasm

A.YU. KALINICHENKO¹, Z.B. KHALILOV², R.KH. AZIMOV¹, I.S. PANTELEEVA¹, F.S. KURBANOV¹

¹Department of Hospital Surgery with the course of pediatric surgery, Federal state budgetary educational institution of higher professional education «Russian University of People's Friendship», Central Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Baku Central Clinical Hospital, Baku, Republic of Azerbaïdzhān

This paper was designed to report the results of the laparoscopic treatment of the patients presenting with the malignant colonic neoplasm. The study has demonstrated the influence of such characteristics of the patients as the age, sex, clinical manifestations, concomitant diseases, the stage and localization of the tumour as well as its complications on the possibility of the application of the laparoscopic techniques. It was shown that the effectiveness of the laparoscopic interventions in the patients with malignant colonic neoplasm depends on the stage of the tumour and the presence of its complications.

Keywords: colorectal cancer, laparoscopic interventions, laparoscopic hemicolectomy, laparoscopic resection of the colon.

В последние десятилетия многие специалисты фиксируют существенный рост заболеваемости колоректальным раком, что является главной причиной постоянного интереса хирургов и онкологов к изучению этой темы [1–4]. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн больных раком толстой кишки, при этом число случаев смерти превышает 500 тыс. [5]. Рак ободочной и прямой кишки — вторая по частоте причина смерти от злокачественных опухолей в странах Западной Европы [3, 6].

Важнейшим направлением развития колоректальной хирургии является внедрение малоинвазивных в первую очередь лапароскопических методик, вмешательства.

Эффективность лапароскопических операций у больных раком ободочной кишки высока, их преимущества очевидны. Операции, выполняемые с ис-

пользованием видеоскопической техники, сопровождаются уменьшением послеоперационных болей, интраоперационной кровопотери, а также сокращением сроков реабилитации больных. Важно, что операции из этого доступа у больных колоректальным раком выполнимы с соблюдением всех онкологических принципов [7–10].

Тем не менее возможность выполнения видеоскопического вмешательства у определенных групп больных раком ободочной кишки по-прежнему подвергается сомнению многими хирургами и онкологами. В частности, подобные сомнения высказываются в отношении больных старших возрастных групп, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с опухолями III–IV стадии, с осложнениями рака и прочие. В этой связи продолжение исследований в этой области и оценка возможностей

Таблица 1. Локализация опухолей ободочной кишки

Локализация опухоли ободочной кишки	Число больных
Рак слепой кишки	17
Рак восходящего отдела ободочной кишки	24
Рак печеночного угла ободочной кишки	5
Рак поперечной ободочной кишки	2
Рак селезеночного угла ободочной кишки	4
Рак нисходящего отдела ободочной кишки	11
Рак сигмовидной кишки	26
Синхронный рак слепой и сигмовидной кишки	1
Всего	90

лапароскопической техники в лечении больных раком ободочной кишки представляется актуальным.

Материал и методы

За период 2011—2016 гг. хирургическое лечение было проведено 90 больным злокачественной опухолью ободочной кишки (46 мужчин и 44 женщины в возрасте от 21 года до 89 лет, средний возраст $66,9 \pm 1,6$ года). Лечение больных проводилось на базе Центральной больницы Баку (Республика Азербайджан) и клинической базе кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГПОУ ВО РУДН, ЦКБ РАН Москва (Россия).

Локализация опухолей в различных отделах ободочной кишки указана в **табл. 1**.

Синхронный рак слепой и сигмовидной кишок, как видно из данных **табл. 1**, был выявлен у одного больного. Кроме того, в одном случае опухоль слепой кишки распространялась на терминальный отдел подвздошной кишки.

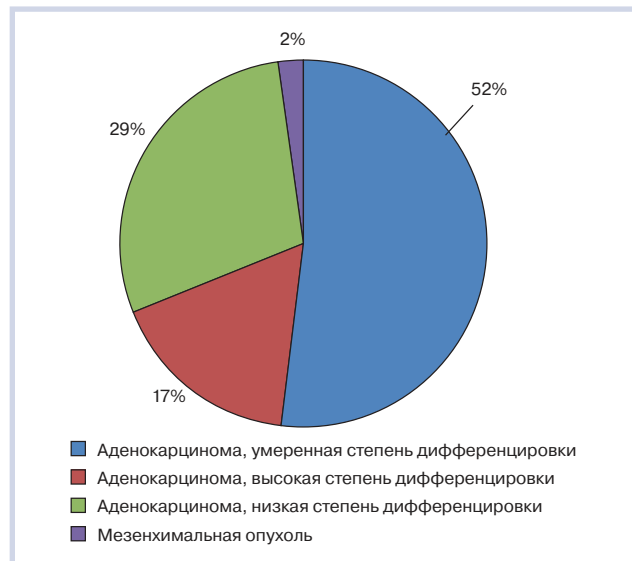
Еще у двух больных были выявлены первично-множественные синхронные опухоли. В одном случае был обнаружен рак слепой кишки и рак правой почки, еще в одном случае у больной в восходящей ободочной кишке были выявлены две опухоли разной степени дифференцировки: высоко дифференцированная аденокарцинома кишечного типа и умеренно дифференцированная аденокарцинома.

В целом в исследовании преобладали больные с умеренно-дифференцированной аденокарциномой (**см. рисунок**). У трех больных была выявлена муцинозная аденокарцинома, еще в одном — злокачественная мезенхимальная опухоль.

Больные были оперированы как с использованием видеоэндоскопической техники (1-я группа), так и через традиционный лапаротомный разрез (2-я группа).

В 1-ю группу вошли 54 больных (из них 25 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 35 до 89 лет ($71,7 \pm 1,4$ года), во 2-ю — 36 больных (17 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 21 года до 89 лет ($65,2 \pm 2,3$ года).

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса указано в **табл. 2**. Можно видеть, что во 2-й



Распределение больных по гистологическому строению и степени дифференцировки опухоли.

группе в отличие от 1-й отсутствовали больные раком ободочной кишки I стадии, но в то же время преобладали больные с III и IV стадией рака.

Сопутствующие заболевания были отмечены у больных обеих групп, в том числе у 90% больных 1-й группы и у 61% 2-й. Кроме того, у больных 1-й группы отмечались более тяжелые сопутствующие заболевания. Так, в группе больных, оперированных с использованием видеоэндоскопической техники, у 88,2% был отмечен III—IV класс степени риска по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA). В группе больных, оперированных из традиционного доступа, подобных больных было 71,4%.

Осложнения основного заболевания, в том числе потребовавшие экстренного вмешательства, были выявлены у 6 (11,1%) больных 1-й группы и у 8 (22,2%) больных 2-й группы. Характер осложнений показан в **табл. 3**. Во 2-й группе осложнения опухоли были существенно тяжелее. Так, у двух больных перфорация опухоли привела к развитию разлитого перитонита, что потребовало экстренного вмешательства, еще у одного больного опухоль большого

Таблица 2. Распределение больных в группах по стадиям опухолевого процесса

Стадия опухоли ободочной кишки	1-я группа		2-я группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
I	11	20,4	2	5,6
IIa	10	18,5	4	11,1
IIb	7	13,0	—	—
IIIa	2	3,7	2	5,6
IIIb	13	24,0	12	33,3
IIIc	2	3,7	7	19,4
IVa	2	3,7	2	5,6
IVb	7	13,0	7	19,4
Всего	54	100,0	36	100,0

Таблица 3. Осложнения рака ободочной кишки

Стадия опухоли ободочной кишки	1-я группа	2-я группа
Острая кишечная непроходимость	2	3
Периопухолевый абсцесс	—	1
Перфорация опухоли, перитонит	—	3
Кишечное кровотечение	4	1

Таблица 4. Видеозендоскопические операции, выполненные больным раком ободочной кишки

Операция	1-я группа
Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки	14
Лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия	8
Лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия	32
Всего	54

размера, помимо симптоматики кишечной непроходимости, вызвала сдавление мочеточника и пиелоэктазию.

У больной 2-й группы 74 лет, поступившей с опухолью слепой кишки с распадом, инфильтрирующей забрюшинную клетчатку, терминальный отдел подвздошной кишки, с регионарной лимфаденопатией и отдаленными метастазами в печень, а также с окклюзией верхней ягодичной артерии и тромбозом подвздошной вены интраоперационно была выявлена микроперфорация опухоли.

В анамнезе у 29 (53,7%) больных 1-й группы были ранее перенесенные операции, в том числе у 13 больных по поводу заболеваний брюшной полости или малого таза. Во 2-й группе ранее оперированных больных было 11 (30,6%), в том числе на брюшной полости 7 больных. Характер вмешательств в обеих группах был сходным: больным выполнялись главным образом лапароскопические холецистэктомия и аппендэктомия, а также гинекологические операции. Исключение составил больной из 2-й группы, которому ранее была выполнена резекция желудка.

Результаты

Данные о видеозендоскопических операциях, выполненных больным раком ободочной кишки 1-й группы, представлены в **табл. 4**. В одном случае опе-

Таблица 5. Операции, выполненные больным раком ободочной кишки из лапаротомного доступа

Операция	2-я группа
Субтотальная колэктомия	1
Резекция сигмовидной кишки	4
Правосторонняя гемиколэктомия	15
Операция Гартмана	7
Левосторонняя гемиколэктомия	5
Резекция поперечной ободочной кишки	1
Колостомия	3
Всего	36

рация была дополнена герниопластикой по поводу грыжи передней брюшной стенки. Характер операций, которые были выполнены больным 2-й группы, отражен в **табл. 5**. В одном случае (у больной 66 лет с первично-множественной синхронной опухолью слепой кишки и правой почки) была выполнена сочетанная операция — правосторонние гемиколэктомия и нефрэктомия. Больным с осложнениями рака, помимо резекции кишки, были выполнены санация и дренирование брюшной полости.

Интраоперационное осложнение было отмечено у одной больной, у которой при попытке выполнения видеозендоскопической правосторонней гемиколэктомии развилось внутрибрюшное кровотечение, что потребовало конверсии доступа. Далее эта больная была определена во 2-ю группу наблюдения. Еще в одном случае конверсия доступа была обу-

словлена большим размером опухоли и техническими сложностями при выполнении резекции кишки.

В 1-й группе больных послеоперационных осложнений не было, во всех случаях больные были выписаны в удовлетворительном состоянии. Во 2-й группе также, несмотря на тяжесть перенесенного вмешательства, послеоперационных осложнений не было. Летальных исходов в обеих группах не было.

Обсуждение

Исследование проводилось с целью оценки клинических параметров, оказывающих непосредственное влияние на возможность выполнения видеоскопического вмешательства у больных раком ободочной кишки. Так, гендерные различия и возрастные параметры в изучаемых группах были сходны, средний возраст больных в 1-й группе был даже несколько выше, тем не менее лапароскопическая резекция кишки у этих больных оказалась выполнимой с удовлетворительными результатами и низкой частотой конверсии. Эти результаты подтверждаются результатами, полученными другими авторами [8, 11–14]. Также не отмечено существенного влияния тяжести сопутствующих заболеваний и степени анестезиологического риска на возможность выполнения лапароскопического вмешательства у больных раком ободочной кишки.

По мнению ряда авторов, лапароскопическая резекция кишки может быть неэффективной у больных с выраженным спаечным процессом после ранее выполненных вмешательств [11, 15, 16]. Однако не все авторы придерживаются этой точки зрения [17]. Кроме того, изучается зависимость частоты конверсий доступа от объема и тяжести ранее выполненной операции. В настоящем исследовании нами не выявлено существенных различий между группами по этому параметру: в 1-й группе большое число больных ранее были оперированы, что не мешало выполнению видеоассистированного вмешательства по поводу рака ободочной кишки различной локализации.

Реальное влияние на выбор варианта хирургического доступа при выполнении операции у больных раком ободочной кишки оказали стадия рака ободочной кишки и наличие тяжелых осложнений. В частности, в 1-й группе рак I и II стадии был зафиксирован более чем у половины больных, в то время как во 2-й группе — менее чем у 20% больных.

Не все авторы высказывают сходную точку зрения в отношении влияния различных клинических параметров на результативность применения лапароскопического доступа в лечении больных раком ободочной кишки. В частности, A. Chan и соавт. [11] считают, что на возможность лапароскопической резекции кишки у этих больных не оказывает влияние возраст, наличие сопутствующих заболеваний, локализация опухоли и ее стадия. Напротив, наши выводы соотносятся с мнением A. Biondi и соавт. [15], по данным которых основными причинами конверсии доступа были инвазия опухоли в соседние органы (30%) и размер, а также стадия опухоли (21%).

Результаты метаанализа C. Clancy и соавт. [18], обобщивших данные 15 исследований больных опухолями колоректальной зоны (число участников 5293), показали факторы, повышающие риск неудовлетворительных результатов (в частности, III и IV стадии опухоли и метастазирование опухоли в регионарных лимфатических узлах).

Таким образом, по нашим данным, выполнение лапароскопического вмешательства у больных раком ободочной кишки оказывается возможным у подавляющего большинства больных, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и нуждающихся в выполнении сочетанного вмешательства. Ограничения для лапароскопического вмешательства определяются стадией опухоли ободочной кишки и ее осложненным течением.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2011;22(3):85.
2. Сингаевский А.Б., Цикоридзе М.Ю. Совершенствование хирургической тактики при осложненном раке толстой кишки в многопрофильном стационаре. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;1(6):59-65.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107
4. Modan B. Epidemiology of breast cancer. Preventive aspect. *Isr J Med Sci*. 2002;17(9-10):804-809.
5. Глушков Н.И., Горшенин Т.Л. Видеоассистированные операции в лечении рака ободочной кишки, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, у больных пожи-

- лого и старческого возраста. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;4(153):59-62.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
 7. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Дашков А.В. Лапароскопические хирургические вмешательства в хирургии рака толстой и прямой кишки. *Тюменский медицинский журнал*. 2012;4:49-50.
 8. Хитарьян А.Г., Праздников Э.Н., Глумов Е.Э., Провоторов М.Е., Мурлычев А.С. Первый опыт лапароскопических комбинированных операций при местно-распространенном раке ободочной кишки. *Колонпроктология*. 2015;1(51)(приложение):89.
 9. Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004;91(9):1111-1124. doi:10.1002/bjs.4640
 10. Leung KL, Kwok SP, Lam SC et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomized trial. *Lancet*. 2004;363(9416):1187-1192. doi:10.1016/S0140-6736(04)15947-3
 11. Chan AC, Poon JT, Fan JK, Lo SH, Law WL. Impact of conversion on the long-term outcome in laparoscopic resection of colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2008;22(12):2625-2630. doi:10.1007/s00464-008-9813-3
 12. Nishikawa T, Ishihara S, Hata K, Muroto K, Yasuda K, Otani K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Watanabe T. Short-term outcomes of open versus laparoscopic surgery in elderly patients with colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2016;30(12):5550-5557. doi:10.1007/s00464-016-4921-y
 13. Roscio F, Boni L, Clerici F, Frattini P, Cassinotti E, Scandroglio I. Is laparoscopic surgery really effective for the treatment of colon and rectal cancer in very elderly over 80 years old? A prospective multicentric case-control assessment. *Surg Endosc*. 2016;30(10):4372-4382. doi:10.1007/s00464-016-4755-7
 14. Fujii S, Tsukamoto M, Fukushima Y, Shimada R, Okamoto K, Tsuchiya T, Nozawa K, Matsuda K, Hashiguchi Y. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderly patients. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(7):573-582. doi:10.4251/wjgo.v8.i7.573
 15. Biondi A, Grosso G, Mistretta A, Marventano S, Tropea A, Gruttadauria S, Basile F. Predictors of conversion in laparoscopic-assisted colectomy for colorectal cancer and clinical outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014;24(1):e21-e26. doi:10.1097/SLE.0b013e31828f6bc0
 16. Belizon A, Sardinha CT, Sher ME. Converted laparoscopic colectomy: what are the consequences? *Surg Endosc*. 2006;20(6):947-951. doi:10.1007/s00464-005-0553-3
 17. Yamamoto M, Okuda J, Tanaka K, Kondo K, Asai K, Kayano H, Masubuchi S, Uchiyama K. Effect of previous abdominal surgery on outcomes following laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(3):336-342. doi:10.1097/DCR.0b013e31827ba103
 18. Clancy C, O'Leary DP, Burke JP, Redmond HP, Coffey JC, Kerin MJ, Myers E. A meta-analysis to determine the oncological implications of conversion in laparoscopic colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2015;17(6):482-490. doi:10.1111/codi.12875

Поступила 09.03.2017

doi: 10.17116/dokgastro20176126-30

Современные возможности лечения эрозивного эзофагита

Асс. Д.В. ДАНИЛОВ, д.м.н., проф. А.Г. ШУЛЕШОВА*, К.А. БОНДАРЕВА

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Цель — оценка эффективности курсовой и поддерживающей терапии эрозивных рефлюкс-эзофагитов деклансопразолом (Дексилант) у пациентов с «кислым» характером рефлюкса. **Материал и методы.** В исследование включены 67 пациентов с «кислым» характером рефлюкса, средний возраст которых составил $54,3 \pm 16,4$ года (45 мужчин и 22 женщины), у которых при ЭГДС выявлен эрозивный эзофагит и по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования не обнаружена персистенция вирусов герпетической группы. В качестве основы для определения степени эрозивного эзофагита использовалась классификация Savary—Miller (S—M). Сформированы две группы: основная (ОГ), состоящая из 34 пациентов, принимавших деклансопразол в дозе 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 8 нед (56 дней); и контрольная (КГ), состоящая из 33 пациентов, принимавших омепразол в дозировке 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды в течение того же срока в качестве основного курса лечения. Далее по истечении срока основного курса терапии и при полной эпителизации эрозий пациенты переводились на поддерживающую терапию: больные ОГ получали деклансопразол в дозировке 30 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи, пациенты КГ принимали омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки за 30 мин до еды. Длительность поддерживающей терапии составляла 8 нед (56 дней). **Результаты.** На момент начала лечения выделено три основные жалобы: изжога (76,5% пациентов ОГ), отрыжка воздухом (58,8% пациентов ОГ) и регургитация (47,1% пациентов ОГ), которые в ходе курсового лечения статистически достоверно ($p < 0,05$) снижаются. К моменту окончания терапии на 56-й день изжога исчезает (достоверность подтверждена при сравнении с КГ; $p < 0,05$), а количество пациентов с отрыжкой и регургитацией составляет 8,8 и 14,7% соответственно, что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем до лечения. Эпителизация эрозий и рубцевание язв происходит у 79,4% пациентов к 28-му дню, достоверно превышая аналогичный показатель в КГ ($p < 0,05$), а к концу основного лечения у 100% пациентов ОГ наступает полная эндоскопическая ремиссия. Поддерживающая терапия также продемонстрировала положительную динамику. В ОГ рецидивов изжоги не отмечено. **Заключение.** Деклансопразол в дозе 60 мг показал свою эффективность и безопасность в лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Результаты исследования сравнительной эффективности показали, что к 56-му дню курсового лечения у 100% пациентов происходит эпителизация дефектов слизистой оболочки пищевода и исчезновение основного симптома, снижающего качество жизни, — изжоги. Для поддерживающей терапии доза 30 мг является достаточной и не ведет к рецидиву эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода и симптоматики. Прием препарата 1 раз в день независимо от приема пищи отмечен пациентами как удобный, что обуславливает высокую приверженность лечению.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, кислый рефлюкс, деклансопразол, омепразол.

The current state of the art in the treatment of erosive esophagitis

D.V. DANILOV, A.G. SHULESHOVA, K.A. BONDAREVA

Federal state budgetary educational institution of additional professional education «Central State Medical Academy», General Management Department, Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The objective of the present study was to evaluate the effectiveness of the courses of therapy and the maintenance treatment of erosive reflux-esophagitis with the use of dexlansoprazole (dexilant) in the patients presenting with «acid» reflux. **Material and methods.** The study included 67 patients of the mean age 54.3 ± 16.4 years (45 men and 22 women) presenting with «acute» reflux in whom esophagogastroduodenoscopy (EGDS) revealed erosive esophagitis whereas the immunohistochemical study has failed to identify a persistent infection with the herpes group viruses. The severity of erosive esophagitis was estimated based on the Savary—Miller (S—M) classification. The patients were allocated to two groups. The study group was comprised of 34 patients treated with dexilant at a dose of 60 mg once daily regardless of the meal time for 8 weeks (56 days) while the control group consisted of 33 patients given omeprazole at a dose of 20 mg twice daily before meal as the main treatment during the same period. After the termination of the main course of therapy and the achievement of complete re-epithelization of the eroded areas, the patients of the study group were given the maintenance treatment with dexilant at a dose of 30 mg once daily without regard to timing of food ingestion whereas the patients of the control group were treated with omeprazole at a dose of 20 mg once daily 30 minutes before the meal. The duration of the maintenance therapy in either group was 8 weeks (56 days). **Results.** Three types of complaints could be distinguished prior to the onset of the treatment, viz. heartburn in 76.5% of the patients with «acute reflux», gaseous eructation in 58.8% of them, and regurgitation in 47.1% of the patients. The frequency and intensity of all the three conditions were significantly reduced during the course of therapy. The heartburn practically disappeared within 56 days after the initiation of therapy in the patients of the study group as compared with those of the control group ($p < 0,05$) while the number of the patients complaining of gaseous eructation and regurgitation decreased to 8.8% and 14.7% respectively and was significantly lower than before the treatment ($p < 0,05$). Epithelization of the eroded areas and ulcer cicatrization were documented in 79.4% of the patients of the study group within 28 days after the onset of the treatment in comparison with the patients of the control group ($p < 0,05$). By the end of the basal

therapy 100% of the patients underwent complete endoscopic remission. Likewise, the maintenance therapy was accompanied by positive dynamics of the patients' conditions. No cases of recurrent heartburn were documented. **Conclusion.** The present study has demonstrated the effectiveness and safety of dexilant therapy at a dose of 69 mg for the management of the patients presenting with the erosive form of gastrointestinal reflux disease (GERD). The analysis of the comparative efficiency showed that a course of therapy 56 days in duration resulted in epithelization of the defects of esophageal mucosa in 100% of the treated patients with the simultaneous disappearance of heartburn, the main symptom responsible for the deterioration of the quality of life. The dose of 30 mg of Dexilant therapy is sufficient to achieve the beneficial outcome of the treatment and prevent the recurrent erosive-ulcerative lesions of the mucous membrane of the oesophagus and the related clinical symptoms. The patients described the daily intake of this medication without regard to timing of food ingestion as a convenient mode of treatment which is likely to promote the high degree of compliance with the prescribed therapy.

Keywords: gastrointestinal reflux disease, erosive esophagitis, acute reflux, dexlansoprazole, omeprazole.

На сегодняшний день во всем мире отмечается рост гастроэнтерологических заболеваний, а гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает одну из лидирующих позиций. Клинические и эндоскопические признаки данного заболевания выявляются у 8—25% населения [1]. Являясь по своей сути достаточно хорошо изученным кислотозависимым заболеванием, требующим приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), его лечение представляет определенные сложности [2, 3]. В настоящее время уделяется повышенное внимание патогенезу ГЭРБ, механизмам его прогрессирования, а также формированию рефрактерной формы ГЭРБ. Повреждение слизистой оболочки пищевода (СОП) происходит содержащимися в рефлюктате соляной кислотой, пепсином, желчными кислотами, а многолетнее течение данного заболевания повышает риск развития метапластических и диспластических изменений СОП с формированием пищевода Барретта [4]. В связи с этим пациенты с плохо контролируемым, постоянно прогрессирующим течением заболевания составляют группу повышенного риска по развитию аденокарциномы. В связи с вышесказанным лечение должно быть направлено на снижение количества рефлюксов и повреждающих свойств рефлюктата, а также улучшение пищеводного клиренса и защиту СОП [5]. Однако, несмотря на очень бурное развитие фармакологии и широкий спектр представленных на рынке препаратов, альтернативы ИПП нет, а выбор конкретного препарата должен базироваться на его максимальной эффективности [6].

Цель исследования: оценить эффективность курсовой и поддерживающей терапии эрозивных рефлюкс-эзофагитов декслансопразолом у пациентов с «кислым» характером рефлюкса.

Материал и метод

На первом этапе в результате эндоскопического обследования у 214 пациентов выявлен эрозивный эзофагит, что являлось критерием включения в исследование. Эндоскопическое исследование проводилось на видеосистеме Olympus Exera II (Япония).

Всем пациентам выполнена биопсия СОП для морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования. В результате отобраны 115 пациентов, у которых при ИГХ не обнаружена персистенция вирусов герпетической группы. Затем всем 115 пациентам выполнена 24-часовая рН-импедансометрия, в работе использовался амбулаторный рН-импеданс рекордер Omega MMS (Нидерланды) и система для клинических исследований Solar GI MMS (Нидерланды). В результате выделена группа больных с «кислым» рефлюксом, состоящая из 67 пациентов, средний возраст которых составил $54,3 \pm 16,4$ года, среди которых мужчин было 45, женщин — 22.

Для оценки эффективности основного курса лечения и поддерживающей терапии препаратом декслансопразол пациенты были разделены на две группы: в основную группу (ОГ) вошли 34 пациента, принимавших декслансопразол в дозе 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 8 нед (56 дней); в контрольную (КГ) — 33 пациента, принимавших омепразол в дозе 20 мг 2 раз в сутки за 30 мин до еды в течение того же срока в качестве основного курса лечения. Далее, по истечении срока основного курса терапии и при полной эпителизации эрозий СОП пациенты переводились на поддерживающую терапию: больные ОГ получали декслансопразол в дозе 30 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи, пациенты КГ — омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки за 30 мин до еды. Длительность поддерживающей терапии составляла 8 нед (56 дней). Оценка эндоскопической картины проводилась на 28-й и 56-й дни основного курса лечения и поддерживающей терапии с использованием классификации Savary—Miller.

Результаты и обсуждение

У пациентов имелись эндоскопические признаки эрозивного эзофагита различной степени тяжести, что являлось одним из критериев включения в исследование. За основу оценки степени эрозивного эзофагита взята классификация Savary—Miller. Результаты эндоскопического исследования представлены в **табл. 1**.

Таблица 1. Выявляемость различных степеней эрозивного эзофагита по классификации Savary—Miller ($n=67$)

Степень эрозивного эзофагита	Число больных	
	абс.	%
0	—	—
I	28	41,8
II	21	31,3
III	10	14,9
IV	8	11,9
Итого	67	100

Согласно результатам эндоскопического исследования, наиболее распространенной является I степень эрозивного эзофагита, которая выявляется у 41,8% пациентов, II степень — у 31,3% больных, III степень эрозивного эзофагита имела у 14,9% пациентов. Реже всего встречалась IV степень, которая присутствовала у 11,9% пациентов. Таким образом, у большинства пациентов имеются нетяжелые формы эрозивного эзофагита (см. табл. 1).

Всем пациентам проведена 24-часовая рН-импедансометрия для выявления характера рефлюкса (табл. 2).

Клиническая группа составлена на основании данных 24-часовой рН-импедансометрии (см. табл. 2). Из 67 включенных в исследование пациентов выявлено значительное количество кислых ($79,3 \pm 11,8$) и слабокислых ($68,5 \pm 12,5$) рефлюксов, что свидетельствует о «кислом» характере рефлюкса.

Основная терапия

Оценка динамики клинической картины. На момент начала терапии характер жалоб сопоставим в обеих группах (табл. 3). Наиболее распространен-

ными являются изжога, отрыжка воздухом и регургитация у 76,5, 58,8 и 47,1% пациентов исследуемой группы соответственно. Кислый привкус во рту и дисфагия присутствовали у 26,5 и 20,6% пациентов ОГ. Наименее распространенными были одинофагия и чувство комка в горле, которые имели место у 11,8 и 8,8% пациентов соответственно. Стоит отметить, что в КГ у 1 (3%) пациента имелись жалобы на горечь во рту, тогда как в ОГ такие жалобы отсутствовали.

К 28-му дню курсового лечения отмечена положительная динамика клинических проявлений. Отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение по сравнению с таковыми показателями до лечения у пациентов, испытывающих изжогу (11,8%), отрыжку воздухом (29,4%), кислый привкус во рту (5,9%) и дисфагию (2,9%). При этом количество пациентов с изжогой достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в КГ. Помимо этого, регургитация, одинофагия и ощущение кома в горле выявлялись у меньшего числа пациентов, но достоверных отличий отмечено не было ($p > 0,05$).

Дальнейший прием препарата в обследуемой группе к 56-му дню привел к полному исчезновению таких симптомов, как кислый привкус во рту, дисфагия, одинофагия и изжога, что достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до начала лечения. При этом изжога на 56-й день встречалась достоверно ($p < 0,05$) реже, чем в КГ. Отрыжка присутствовала у меньшего ($p < 0,05$) количества пациентов, чем в КГ. За время курса основного лечения нежелательных эффектов в ОГ и КГ отмечено не было.

Таблица 2. Результаты 24-часовой рН-импедансометрии ($n=67$)

Характер рефлюкса	Кислый (рН <4)	Слабокислый (4 < рН <7)	Слабощелочной (рН >7)
Результаты исследования ($n \pm m$)	$79,3 \pm 11,8$	$68,5 \pm 12,5$	—
Референтные значения (n)	До 50	До 33	До 15

Таблица 3. Сравнение динамики клинической картины, абс. (%)

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Изжога	26 (76,5)	24 (72,7)	4 (11,8)****	11 (33,3)	0**.*+.	4 (12,1)
Отрыжка воздухом	20 (58,8)	19 (57,6)	10 (29,4)*	14 (42,4)	3 (8,8)**+.	5 (15,2)
Регургитация	16 (47,1)	14 (42,4)	9 (26,5)	11 (33,3)	5 (14,7)+.	5 (15,2)
Ощущение кислоты во рту	9 (26,5)	7 (21,2)	2 (5,9)*	5 (15,2)	0+	1 (3)
Дисфагия	7 (20,6)	6 (18,2)	1 (2,9)*	1 (3)	0+	0
Одинофагия	4 (11,8)	3 (9,1)	1 (2,9)	2 (6,1)	0+	1 (3)
Ком в горле	3 (8,8)	4 (12,1)	1 (2,9)	1 (3)	1 (2,9)	1 (3)
Ощущение горечи во рту	0	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (3)

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — достоверно при сравнении начала и 28-го дня лечения, ** — достоверно при сравнении показателей 28-го и 56-го дней лечения, *** — достоверно при сравнении между группами на 28-й день лечения, *+ — достоверно при сравнении с КГ на 56-й день лечения, + — достоверно при сравнении показателей начала и 56-го дня лечения.

Таблица 4. Динамика результатов эндоскопического исследования, абс. (%)

Степень эрозивного эзофагита	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
0	0	0	27 (79,4)*.**	18 (54,5)	34 (100)***.4*	26 (78,8)
I	14 (41,2)	14 (42,4)	2 (5,9)*	6 (18,2)	0***.4*	5 (15,2)
II	10 (29,4)	11 (33,3)	2 (5,9)*	4 (12,1)	0***	1 (3)
III	6 (17,6)	4 (12,1)	1 (2,9)*	2 (6,1)	0***	0
IV	4 (11,8)	4 (12,1)	2 (5,9)	3 (9,1)	0***	1 (3)

Таблица 5. Динамика клинической картины, абс. (%)

Симптом	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Изжога	0	4 (12,1)	0	4 (12,1)	0	4 (12,1)
Отрыжка воздухом	3 (8,8)	5 (15,2)	2 (5,9)	2 (6,1)	2 (5,9)	2 (6,1)
Регургитация	5 (14,7)	5 (15,2)	3 (8,8)	3 (9,1)	2 (5,9)	3 (9,1)
Ощущение кислоты во рту	0	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (3)
Дисфагия	0	0	0	0	0	0
Одинофагия	0	1 (3)	0	0	0	0
Ком в горле	1 (2,9)	1 (3)	0	1 (3)	0	0
Ощущение горечи во рту	0	1 (3)	0	1 (3)	0	1 (3)

Динамика результатов эндоскопического исследования. До начала лечения среди пациентов обследуемой группы наиболее распространенной была I степень эрозивного эзофагита, которая встречалась у 41,2% пациентов (табл. 4). Наименьшим было число эзофагитов IV степени, представляющие собой язвы пищевода без диспластических изменений по результатам морфологического исследования, которые выявлялись у 11,8% пациентов.

Результаты проведенного на 28-й день лечения эндоскопического исследования показали, что у 79,4% пациентов ОГ удалось добиться полной эпителизации дефектов СОП, что достоверно больше ($p < 0,05$), чем в КГ. Количество пациентов с эрозивным эзофагитом IV степени снизилось, но достоверных различий выявить не удалось ($p > 0,05$).

На момент завершения основной терапии (56-й день) в обследуемой группе 100% пациентов не имели эндоскопических признаков эрозивного эзофагита, тогда как в КГ этот показатель находился на уровне 78,8%, различия были достоверны ($p < 0,05$). В КГ к 56-му дню основного курса лечения у 7 (21,2%) пациентов сохранялись эрозивно-язвенные поражения СОП, что потребовало продолжения курсового лечения еще на 28 дней. К следующему визиту (84-й день) у всех пациентов КГ произошла эпителизация эрозий и рубцевание язв.

Поддерживающая терапия

Динамика клинической картины. В ходе поддерживающей терапии среди пациентов обследуемой группы рецидивов жалоб не отмечено (табл. 5).

К 28-му дню в ОГ отмечено исчезновение жалобы на ощущение комка в горле, тогда как в КГ она сохранялась у 1 (3%) пациента и не исчезла вплоть до конца поддерживающей терапии. Количество пациентов с жалобами на регургитацию и отрыжку снизилось до 8,8 и 5,9% соответственно. В КГ у 12,1% пациентов вплоть до конца поддерживающей терапии сохранялись эпизоды изжоги. В конце поддерживающей терапии в ОГ сохранялись жалобы на отрыжку и регургитацию в равном количестве (5,9% пациентов), но интенсивность их была минимальной.

Переносимость препарата в ходе поддерживающей терапии была отличной.

Динамика результатов эндоскопического исследования. Учитывая, что за курс основной терапии в обеих группах удалось добиться полной эпителизации эрозий и рубцевание язв пищевода, у всех пациентов эндоскопическая картина была разделена на неизменную слизистую оболочку и катаральный эзофагит (табл. 6).

Исходно в ОГ на момент начала поддерживающей терапии 82,4% пациентов не имели признаков воспаления слизистой оболочки нижней трети пищевода, в то время как в КГ только 42,4% пациентов ($p < 0,05$). К 28-му дню доля пациентов с неизменной СОП возросла до 97,1%, что достоверно превышает показатель в КГ ($p < 0,05$). Завершая поддерживающую терапию, 100% пациентов исследуемой группы при ЭГДС не имели признаков воспаления, что также достоверно ($p < 0,05$) превышает количество пациентов КГ. Рецидивов эрозий в обеих группах отмечено не было.

Таблица 6. Динамика результатов эндоскопического исследования (n=67)

Результат	Исходно		28-й день		56-й день	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Неизменная слизистая оболочка	28 (82,4)***	14 (42,4)	33 (97,1)***	27 (81,8)	34 (100) ^{+,++}	29 (87,9)
Катаральный эзофагит	6 (19)**	16 (48,5)	1 (2,9)**	6 (18,2)	0	4 (12,1)

Примечание. * — достоверно при сравнении показателей в ОГ на момент начала поддерживающей терапии ($p < 0,05$), ** — достоверно при сравнении с КГ на момент начала поддерживающей терапии ($p < 0,05$), *** — достоверно при сравнении показателей в ОГ к 28-му дню поддерживающей терапии ($p < 0,05$), ** — достоверно при сравнении с КГ на 28-й день поддерживающей терапии ($p < 0,05$), + — достоверно при сравнении показателей в ОГ на 56-й день поддерживающей терапии ($p < 0,05$), ++ — достоверно при сравнении с КГ на 56-й день поддерживающей терапии ($p < 0,05$).

Выводы

Деклансопрозол в дозе 60 мг показал свою эффективность и безопасность в лечении эрозивной формы ГЭРБ. Результаты исследования сравнительной эффективности показали, что к 56-му дню курсового лечения у 100% пациентов происходит эпителизация дефектов СОП и исчезновение основного симптома, снижающего качество жизни — изжоги. Для поддерживающей терапии дозировка

30 мг является достаточной и не ведет к рецидиву эрозивно-язвенных поражений СОП и симптоматики. Прием препарата 1 раз в день независимо от приема пищи отмечен пациентами, как удобный, что ведет к высокой приверженности лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Serag H, Sweet S, Winchester C, Dent J. Mo1005 The Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: an Updated Systematic Review. *Gastroenterology [Internet]*. 2012;142(5):S570. doi:10.1016/s0016-5085(12)62187-8
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б. и др. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации*. М.; 2013:22.
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Назаров Н.С. Патогенез, диагностика и лечение рефлюкс-эзофагита у больных с оперированным желудком. *Медицинский совет*. 2015;13:14-18.
4. Ong C-AJ. Biomarkers in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Predictors of progression and prognosis. *World Journal of Gastroenterology [Internet]*. 2010;16(45):5669. doi:10.3748/wjg.v16.i45.5669
5. DeVault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology [Internet]*. 2005;100(1):190-200. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41217.x
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology [Internet]*. 2013;108(3):308-328. doi:10.1038/ajg.2012.444

Поступила 27.03.2017

Эндоскопическая семиотика, диагностика и выбор способов лечения плоских эпителиальных новообразований толстой кишки

Д.м.н., проф. В.В. ВЕСЕЛОВ¹, д.м.н., проф. А.М. НЕЧИПАЙ², к.м.н. О.А. МАЙНОВСКАЯ¹, ВЛ.В. ВЕСЕЛОВ^{2*}

¹ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Цель — оптимизация тактики клинического ведения пациентов с плоскими новообразованиями толстой кишки путем улучшения качества их уточняющей диагностики. **Материал и методы.** Оценены и сопоставлены результаты эндоскопической и морфологической диагностики 152 плоских, уплощенных и плоско-углубленных эпителиальных новообразований толстой кишки, обнаруженных у 86 больных (42 женщины и 44 мужчины) в возрасте от 39 до 79 лет. Видеоэндоскопическая диагностика проводилась путем колоноскопии с дополненным хромоскопией осмотром в белом свете в узком спектре света и с использованием функции увеличения изображения. При анализе изображений обнаруженных новообразований и оценке характера последних применялись клинических классификаций NICE, S. Kudo, T. Kimura, Y. Sano. **Результаты.** При рутинном осмотре в белом свете диагностическая точность метода в выявлении гиперпластических полипов составила 70%, сидячих зубчатых аденом — 95%, доброкачественных аденом — 92%, малигнизированных аденом — 100%. Применение уточняющих технологий продемонстрировало сопоставимую диагностическую точность: гиперпластические полипы правильно диагностированы в 72% случаев, зубчатые образования — в 96%, доброкачественные аденомы — в 94% и малигнизированные аденомы — в 100% случаев. **Заключение.** При наличии определенных практических навыков и соответствующей базовой подготовки врача-эндоскописта рутинная эндоскопия (исследование в белом свете) в диагностике плоских, уплощенных и плоско-углубленных новообразований толстой кишки по показателю диагностической точности практически не уступает исследованию с использованием современных технологий уточняющей эндоскопической диагностики. Основанные на оценке исключительно визуальной эндоскопической картины диагностические выводы, содержащие предположения о вероятной морфологической структуре обнаруженных плоских новообразований, приближаются по точности к результатам морфологической идентификации последних.

Ключевые слова: толстая кишка, диагностика, колоноскопия, плоские образования, зубчатые образования, эндоскопическая семиотика, диагностическая точность.

Endoscopic semiotics, diagnostics, and the choice of the treatment modalities for the management of squamous epithelial neoplasms in the colon

V.V VESELOV¹, A.M. NECHIPAY², O.A. MAINOVSKAYA¹, VL.V. VESELOV²

¹Federal state budgetary institution “A.N. Ryzhikh State Research Centre of Coloproctology”, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; ²Federal state budgetary educational institution of additional professional education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The objective of the present study was the optimization of the strategy for the treatment of the patients presenting with squamous epithelial neoplasms in the colon by improving the quality of their corrective diagnostics. **Materials and methods.** The study was designed to evaluate and compare the results of endoscopic and morphological diagnostics of 152 flat, flattened, and flat-penetrating squamous epithelial neoplasms of the colon detected in 86 patients (42 women and 44 men at the age from 39 to 79 years). The videoendoscopic diagnostics was carried out by means of colonoscopy in the combination with chromoscopy in the narrow-spectrum white light and with the use of the image magnification function. The analysis of neoplasm images and the evaluation of their character was based on the NICE, S. Kudo, T. Kimura, and Y. Sano classifications. **Results.** The diagnostic accuracy of the method employed during the routine examination in visible light for the detection of hyperplastic polyps was 70%, sessile serrated adenomas 95%, benign adenomas 92%, and malignized adenomas 100%. The application of the clarifying technologies has demonstrated their comparable diagnostic accuracy. Specifically, the hyperplastic polyps were correctly diagnosed in 72%, serrated adenomas in 94%, and malignized adenomas in 100% of the cases. **Conclusion.** Routine endoscopy (examination in white light) performed by the adequately trained operator having the necessary practical skills provides a powerful tool for the diagnostics of flat, flattened, and flat-penetrating squamous epithelial neoplasms of the colon that is practically similar to the modern technologies of corrective endoscopic diagnostics in terms of accuracy. The diagnostic conclusions based exclusively on the visual endoscopic picture suggesting the plausible morphological structure of the revealed squamous epithelial neoplasms of the colon are virtually as reliable as those obtained by means of their morphological identification.

Keywords: the colon, diagnostics, colonoscopy, squamous epithelial neoplasms, serrated neoplasms, endoscopic semiotics, diagnostic accuracy.

Колоноскопия является важнейшим компонентом комплексной диагностики опухолевых заболеваний, оценки эффективности лечения и динамического наблюдения за пациентами с целью своевременного выявления новых опухолей, продолженного роста или рецидива ранее удаленных доброкачественных и злокачественных эпителиальных новообразований толстой кишки.

К настоящему времени практически решены задачи эндоскопической диагностики и идентификации крупных новообразований толстой кишки: ворсинчатых опухолей, развитого рака, лимфомы и т.д. Все чаще выполняются так называемые скрининговая и качественная колоноскопия, целью которых является выявление клинически неманифестированных аденом и ранних форм рака толстой кишки, имеющих плоскую или уплощенную форму, и трудноразличимых на фоне неизменной окружающей слизистой оболочки при рутинном эндоскопическом исследовании в белом свете (WLE).

Основанные на применении технологий телевидения высокой четкости (HD+) и дополненные арсеналом новых технических и технологических решений (NBI, i-Scan, ZOOM, функция близкого фокуса и др.) современные видеоэндоскопы расширяют визуализационные возможности колоноскопии, позволяя специалистам решать все более и более сложные диагностические задачи, вплоть до получения результатов, сопоставимых с таковыми при морфологическом исследовании образцов ткани из патологических очагов. Появилась возможность в ходе эндоскопического исследования и на основании исключительно визуальной оценки определять в выявленных плоских эпителиальных новообразованиях наличие или отсутствие предраковых изменений, свидетельств их злокачественности, констатировать факт и оценивать вероятную глубину инвазивного роста.

Производителей эндоскопов к непрерывному совершенствованию технологий визуальной уточняющей диагностики «подстегивает» все более усиливающийся «крен» в сторону малоинвазивного лечения больных с новообразованиями толстой кишки, выражающийся расширением спектра способов эндоскопического удаления последних. На смену методике эндоскопической пофрагментарной петлевой электроэксцизии таких образований пришла электрорезекция слизистой оболочки толстой кишки вместе с опухолью (мукозэктомия), а в последнее время — диссекция в подслизистом слое, позволяющие удалять единым блоком не только доброкачественные образования, но и неоплазии с начальными явлениями опухолевой инвазии. Безусловно, оправданность такого выбора, так же как успешность технического выполнения и «онкологиче-

ский» прогноз подобных вмешательств, всецело зависят от точности предпринятой диагностики (в данном случае основанной исключительно на визуальных данных) и степени доверия клиницистов такому диагностическому результату.

Современные тенденции развития медицины и устоявшаяся клиническая практика определили истинные роль и место эндоскопии: *диагностика, но не только...* Сегодня, в контексте обсуждаемой проблемы, прогрессивный и грамотный врач-эндоскопист должен:

- выполнить колоноскопию;
- обнаружить плоское или уплощенное образование;
- оценить его вероятную морфологическую принадлежность, факт наличия и вероятную выраженность дисплазии эпителия, факт наличия и вероятную глубину инвазии, используя современные визуализационные технологии, не прибегая при этом к выполнению эндоскопической биопсии;
- определить тактику клинического ведения пациента с обнаруженным и идентифицированным по визуальным данным новообразованием (динамическое наблюдение, эндоскопическое удаление или хирургическое вмешательство);
- выполнить эндоскопическую биопсию, если обнаруженное новообразование в силу разных причин и обстоятельств не подлежит удалению через колоноскоп;
- при наличии показаний выполнить эндоскопическое удаление образования.

Тактика клинического ведения больных с плоскими и уплощенными эпителиальными новообразованиями толстой кишки может быть различной. Эти различия зависят не только и не столько от нашей способности обнаруживать, идентифицировать и удалять обнаруженные неоплазии. В основу принятия решения о рациональной тактике должна быть положена прежде всего наша информированность о морфологическом строении опухоли, ее характере (доброкачественная или злокачественная) и о степени ее местной, локорегионарной и системной распространенности.

Плоские эпителиальные образования толстой кишки по морфологическому строению подразделяются на:

- гиперпластические, имеющие очень низкий злокачественный потенциал [1, 2];
- зубчатые, встречаемость дисплазии тяжелой степени или фокусов внутрислизистого рака в которых колеблется, по данным разных исследователей, от 4 до 37% [3—7];
- аденоматозные, в которых тяжелая дисплазия или комплексы аденокарциномы встречаются в 8—12% случаев [8].

Столь различающийся потенциал к злокачественной трансформации гиперпластических полипов по сравнению с зубчатыми и аденоматозными образованиями диктует необходимость применения разных вариантов тактики клинического ведения: пациенты с гиперпластическими полипами подлежат динамическому наблюдению, а иные — эндоскопическому или хирургическому удалению обнаруженных новообразований [9].

Однако, как оказалось, зубчатые и гиперпластические образования трудноразличимы и по визуальной картине, и по морфологической структуре [10], а от точности эндоскопической диагностики тяжелой дисплазии или факта малигнизации, правильной оценки реальной глубины инвазии «негиперпластических» плоских эпителиальных образований зависит правильность выбора варианта лечебной тактики. Поэтому, в целях применения обоснованной с онкологических позиций тактики необходимо выявить надежные дифференциально-диагностические критерии плоских неоплазий толстой кишки различной морфологической структуры. Это позволит: а) исключить необоснованное эндоскопическое удаление не обладающих злокачественным потенциалом плоских гиперпластических полипов; б) обеспечить гарантированное удаление «сидячих» зубчатых образований, схожих с плоскими гиперпластическими полипами, но в отличие от них имеющих злокачественный потенциал; в) избрать адекватные способы лечения (мукозэктомия, диссекция в подслизистом слое, хирургическое вмешательство) пациентов с плоскими эпителиальными неоплазиями толстой кишки, характеризующимися начальными явлениями малигнизации, равно как и инвазией различной глубины.

Для идентификации плоских и уплощенных неоплазий толстой кишки в настоящее время применяют хромоколоноскопию, исследование в узком спектре света, в условиях оптического увеличения или с применением функции близкого фокуса. Рутинная хромокопия с индигокармином (0,1—0,4% раствор) помогает оценивать края поражения и идентифицировать возвышение или депрессию поверхности новообразования. Внешний вид последнего определяют согласно категориям Парижской классификации [11]. Микроваскулярную сеть изучают в белом свете при небольшом увеличении и без применения хромокопии, а также путем осмотра в узком спектре света (результат оценивают в соответствии с классификацией SANO) [12]. Эндоскопическая оценка микроархитектоники (микрорельефа) эпителиальной поверхности образования проводится с использованием увеличения в комбинации с хромокопией или эндоскопии с усилением четкости изображения. Определение типа ямочного ри-

сунка необходимо для прогнозирования по визуальным данным наиболее вероятного гистологического строения исследуемого эпителиального новообразования. Для этого используют либо классификацию «pit pattern» S. Kudo [13], либо классификацию NICE (NBI International Colorectal Endoscopic Classification) [14]. Так, при осмотре поверхности гиперпластических полипов определяется II тип ямочного рисунка по классификации «pit pattern» или I тип по NICE-классификации (обнаружение подобных типов ямочного рисунка в 95—96% случаев соответствует принадлежности образований к гиперпластическим полипам). Т. Kimura описал новый 0-II тип ямок эпителия, который с чувствительностью 65% и специфичностью 97,3% свидетельствует о «сидячей» зубчатой аденоме (SSA), но отсутствие такого типа ямочного рисунка не отвергает наличие последней [15]. Ямки эпителия 0-II типа (по Т. Kimura) более широкие и более округлые по сравнению с папиллярными и звездчатыми ямками при II типе ямочного рисунка (по S. Kudo [13]). Согласно данным М. Агапова и соавт. [1], и 0-II тип кишечных ямок, и налет муцина на поверхности образования (как визуальные критерии соответствия плоских образований зубчатым аденомам) обладают относительно низкой чувствительностью (60%) и высокой специфичностью (97%) при дифференциальной диагностике зубчатых аденом от гиперпластических полипов; другие авторы сообщают о более высокой чувствительности (84%) и более низкой специфичности (86%) 0-II типа кишечных ямок [16].

К сожалению, видеокколоноскопами экспертного класса (в настоящее время это эндоскопы с функциями осмотра в узком спектре света, в условиях оптического увеличения или близкого фокуса) в нашей стране оснащено лишь ограниченное число эндоскопических подразделений. Следовательно, в медицинских учреждениях (а таких большинство), не обладающих такими приборами, эндоскопическая диагностика в обозримом будущем будет осуществляться в лучшем случае с использованием колоноскопов «среднего» класса, и мы обязаны учитывать реальные условия, ограничивающие победное шествие «сверхсовременной» эндоскопической техники. Учитывать, но не оставлять попыток достижения экспертного уровня оценок вероятной морфологической принадлежности плоских новообразований при WLE-колоноскопии, выполняемой с помощью обычной эндоскопической техники, и, возможно, дополненной рутинной хромокопией (без выполнения эндоскопической биопсии). Это осуществимо лишь при условии выявления опытным путем визуально обнаруживаемых и специфичных для того или иного типа плоских эпителиальных неоплазий (обладающего тем или иным морфологическим строе-

нием, наличием или отсутствием тяжелой эпителиальной дисплазии, признаков злокачественности, инвазивного роста при той или иной глубине подслизистой инвазии) визуальных признаков. Критерием достоверности полученных подобным образом опытных данных могут стать результаты «дублирующего» (по отношению к ранее выполненной и должным образом документированной рутинной колоноскопии) исследования с применением современного спектра визуализирующих технологий.

Целью настоящего исследования явились разработка эндоскопической семиотики и изучение возможностей видеоколоноскопии в диагностике плоских и уплощенных неоплазий толстой кишки при осмотре в белом свете без применения уточняющих эндоскопических технологий (хромоскопии, узкого спектра света, оптического увеличения или близкого фокуса) и при использовании последних для дифференцированного внедрения результатов в клиническую практику ЛПУ с различными уровнями технической оснащенности и технологической вооруженности эндоскопических подразделений.

Дизайн исследования

1. Выявление плоских неоплазий при рутинной колоноскопии (в белом свете, WLE).

2. Осмотр обнаруженной неоплазии в белом свете без использования уточняющих технологий и без выполнения эндоскопической биопсии, фотографирование и поиск характерных эндоскопических признаков плоской эпителиальной опухоли до и после отмывания ее поверхности от слизистых и иных наложений.

3. Осмотр обнаруженной неоплазии с использованием уточняющих технологий, без выполнения эндоскопической биопсии, фотографирование и поиск характерных эндоскопических признаков плоской эпителиальной опухоли после отмывания ее поверхности от слизистых и иных наложений.

4. Оценка вероятного морфологического строения плоской эпителиальной неоплазии, основанная исключительно на полученных визуальных данных.

5. Определение должной тактики клинического ведения пациента, основанное на диагностическом выводе по результатам эндоскопического исследования, а при наличии показаний — рационального способа удаления опухоли (эндоскопическое, хирургическое).

6. При отказе от эндоскопического удаления плоской эпителиальной неоплазии в пользу проведения хирургического вмешательства выполнение эндоскопической биопсии с целью морфологической верификации диагноза.

7. Эндоскопическое или хирургическое удаление плоских неоплазий и направление операцион-

ного материала для его морфологического исследования.

8. Морфологическая идентификация удаленных тем или другим способом новообразований.

9. Сопоставление диагностических результатов эндоскопического и морфологического исследований, анализ и выявление закономерностей.

10. Формирование эндоскопической семиотики из визуальных признаков, характерных для плоских неоплазий различного морфологического строения и установленных при осмотре в белом свете и эндоскопической семиотики из характерных для плоских неоплазий различного морфологического строения визуальных признаков, установленных при использовании уточняющих технологий.

11. Определение диагностической ценности визуальных признаков, обнаруживаемых при рутинной эндоскопии (WLE) и позволяющих высказывать достоверные суждения о морфологическом строении, характере новообразования, факте и глубине инвазии в подслизистый слой и о возможности эндоскопического удаления плоских эпителиальных неоплазий толстой кишки.

Материал и методы

За 9 мес (с октября 2015 г. по июнь 2016 г.) в отделении эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» (2-я база кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) были обследованы и получили лечение по поводу плоских, уплощенных и плоско-углубленных эпителиальных неоплазий толстой кишки 86 больных (42 женщины и 44 мужчины) в возрасте от 39 до 79 лет. Были оценены и сопоставлены результаты эндоскопической и морфологической диагностики 152 обнаруженных у них эпителиальных новообразований толстой кишки, в том числе 123 плоских (возвышающихся на 0,1–0,2 см над поверхностью окружающей их слизистой оболочки: тип 0-IIa по Парижской классификации), 18 уплощенных (возвышающихся соответственно на 0,3–0,4 см: тип 0-Is) и 11 плоско-углубленных (тип 0-IIa + IIc) [11]. У 48 больных были обнаружены и тем или иным способом удалены и морфологически исследованы по одному новообразованию, у 20 — по 2, у 18 — по 3 и более неоплазии. 88 (58%) из 152 эпителиальных новообразований локализовались в правых отделах ободочной кишки, 53 (35%) — в левых, 11 (7%) — в прямой кишке; 84 (55%) неоплазии имели размеры не менее 1 см, 50 (33%) — от 1,1 до 2,0 см и 18 (12%) — более 2 см.

Важным условием, оказывающим существенное влияние на эффективность эндоскопической диагностики плоских новообразований толстой кишки,

является качество подготовки кишечника пациентов к исследованию, так как любое консистентное или жидкое содержимое, покрывающее поверхность слизистой оболочки, может скрывать от исследователя и без того малозаметные неполипозидные поражения. В наших клинических наблюдениях пациенты при подготовке к колоноскопии соблюдали одно- или двухдневную белковую диету, принимали очищающие кишечник препараты на основе полиэтиленгликоля: в амбулаторных условиях, преимущественно по одноэтапной схеме (вечерний прием препарата), в стационаре — по двухэтапной (вечерний и утренний приемы препарата). В зависимости от схемы подготовки (одно- или двухэтапная), вечером или утром в день исследования к последней дозе препарата добавлялся прием внутрь 80 мг эспумизана (2 капсулы или 2 чайные ложки эмульсии), что позволяло избавиться от затрудняющего осмотр слизистой оболочки в ходе выполнения колоноскопии повышенного пенообразования — артефакта подобной подготовки.

Современными видеокколоноскопами, обладающими возможностью получения изображения высокой четкости, проводился обычный осмотр толстой кишки в белом свете (WLE), затем — в узком спектре света (NBI или *i-Scan*), выполнялась хромоскопия с индигокармином или метиленовым синим, увеличительная и близкофокусная колоноскопия.

Плоские образования при WLE-осмотре обнаруживались по наличию «пятна», несколько отличающегося по цвету от окружающей этот участок слизистой оболочки, а в ряде сложных для диагностики случаев — только по «обрыву» микроваскулярного рисунка. Уп্লощенные новообразования выявлялись по наличию их явной приподнятости над уровнем окружающей слизистой, а углубленные — по наличию участка депрессии. Для улучшения условий осмотра и визуальной оценки обнаруженных новообразований при WLE-осмотре и при осмотре с использованием уточняющих технологий проводилось отмывание поверхности образований от слизи и других наложений водой или раствором симетикона с ацетилцистеином (40 и 400 мг соответственно на 100 мл воды) с помощью водоструйной помпы.

При WLE-осмотре внимание исследователей акцентировалось прежде всего на оценке следующих признаков, характеризующих новообразование:

- наличие слизи на поверхности;
- наличие окаймляющего венчика кишечного содержимого;
- характер поверхности (гладкая, дольчатая, волнистая, неровная);
- наличие или отсутствие демаркационной линии;
- особенности краевой линии (ровная, фестончатая, волнистая);

— контактная кровоточивость (отсутствует, минимальная, выраженная);

— подвижность (полная, ограниченная, отсутствует);

— консистенция (мягкая, эластичная, плотно-эластичная, плотная);

— наличие ямочного рисунка и оценка ямок эпителия (по S. Kudo, по T. Kimura);

— наличие и особенности микроваскулярного рисунка поверхности.

При исследовании в узком спектре света (NBI, *i-Scan*), при оптическом увеличении изображения или при осмотре в близком фокусе оценивались особенности ямочного рисунка (по классификациям S. Kudo, T. Kimura или NICE), наличие и особенности строения микроваскулярного рисунка поверхности новообразования (по SANO), а при хромоскопии, помимо этого, — контуры и особенности краевой линии последнего.

После проведения каждого из перечисленных выше последовательных этапов методичного эндоскопического осмотра оценивалась предположительная морфологическая принадлежность выявленных неоплазий, основанная на ассоциациях, появившихся в результате анализа особенностей визуальной картины:

- а) «гиперпластический полип»;
- б) «зубчатая аденома»;
- в) «аденоматозный полип без тяжелой дисплазии эпителия»;
- г) «аденоматозный полип с возможной малигнизацией» (с тяжелой дисплазией или интраэпителиальной неоплазией);
- д) «карцинома с подслизистой инвазией» (поверхностной или глубокой).

Результат такой оценки регистрировался в протоколе эндоскопического исследования отдельно для WLE-осмотра без применения уточняющих технологий и для эндоскопического осмотра с применением уточняющих технологий.

Все 152 обнаруженные и подобным образом исследованные новообразования толстой кишки были удалены эндоскопическим ($n=149$) или хирургическим ($n=3$) способом, а операционный материал направлен для морфологической идентификации удаленных образований.

Показаниями к выбору метода лечения 146 из 149 новообразований послужили убедительные данные о возможности их эндоскопического удаления без предварительной биопсии (достоверные признаки доброкачественности, тяжелой дисплазии или поверхностной инвазии): 7 опухолей удалены путем одномоментной петлевой электроэксцизии, 6 — пофрагментарной петлевой электроэксцизии, 133 удалены единым блоком (путем мукозэктомии 132, пу-

тем диссекции в подслизистом слое 1). Еще в 3 случаях новообразований, вызвавших при их визуальной эндоскопической оценке подозрение на начальные явления малигнизации, была выполнена щипцовая биопсия. При морфологическом исследовании биопсийного материала ни в одном из этих образований свидетельств их злокачественности не обнаружили, поэтому неоплазии были удалены путем эндоскопической мукоэктомии. При морфологическом исследовании удаленных целиком новообразований в каждом из них все же были обнаружены признаки злокачественности, следовательно, была подтверждена и обоснованность эндоскопического предположения о раннем раке. Перфораций толстой кишки во время эндоскопических вмешательств не было. В 6 случаях эндоскопические операции осложнились кровотечениями (4 эпизода в ходе эндоскопической операции, 2 в отсроченном периоде), которые во всех случаях были успешно остановлены эндоскопическим способом (клипирование).

Показаниями для хирургического лечения (правосторонняя гемиколэктомия) у 2 пациентов послужили явные эндоскопические признаки глубокой подслизистой инвазии малигнизированных аденоматозных образований, что и было доказано как при биопсии, так и при морфологическом исследовании операционного материала. И, наконец, в одном наблюдении была выполнена лапароскопическая илеоцекальная резекция по поводу крупного (более 2 см) гиперпластического образования слепой кишки, распространяющегося на слизистую баугиниевой заслонки: выбор в пользу лапароскопической операции был сделан из-за неудобного для эндоскопического удаления расположения этого образования. Диагностический вывод эндоскопического исследования о гиперпластическом характере плоскоэпителиального новообразования и об отсутствии злокачественного потенциала был подтвержден результатом морфологического исследования операционного материала.

Все это позволило сравнить результаты предварительной эндоскопической диагностики, основанной исключительно на оценке визуальных данных при WLE-осмотре и осмотре с использованием уточняющих технологий, с результатами оконча-

тельной морфологической идентификации удаленных плоских неоплазий, а также оценить эффективность рутинного эндоскопического осмотра в белом свете в сравнении с эффективностью эндоскопического осмотра с использованием уточняющих методик. Сопоставление результатов визуальной эндоскопической диагностики с результатами морфологического исследования операционного материала позволило обнаружить эндоскопические признаки-маяки, наиболее характерные для плоских неоплазий толстой кишки того или иного морфологического строения. Совокупность таких признаков составила эндоскопическую семиотику плоских эпителиальных новообразований толстой кишки различного морфологического строения, обладающих разным злокачественным потенциалом и по этой причине требующих применения в отношении их «носителей» различающейся тактики клинического ведения.

Результаты

По данным гистологического исследования 23 (15%) из 152 удаленных плоских и уплощенных новообразований имели строение гиперпластических полипов; 58 (38%) — «сидячих» зубчатых неоплазий (37 без дисплазии, 20 с незначительной или умеренной дисплазией, 1 с тяжелой дисплазией); 71 (47%) — тубулярных и тубулярно-ворсинчатых аденом (65 с незначительной или умеренной дисплазией эпителия, 3 с тяжелой дисплазией и наличием фокусов *carcinoma in situ*, 3 с комплексами аденокарциномы, прорастающей в поверхностные и глубокие отделы подслизистого слоя).

Особенности локализации плоских эпителиальных неоплазий по отделам толстой кишки в зависимости от их морфологического строения, представлены в **таблице**.

Как следует из данных **таблицы**, большинство (61%) гиперпластических и половина (51%) аденоматозных новообразований локализовались в левых отделах ободочной и в прямой кишке, тогда как все зубчатые образования располагались исключительно в ободочной кишке, а их подавляющее большинство (76%) — в правых отделах последней.

Локализация в толстой кишке плоских и уплощенных эпителиальных неоплазий различного морфологического строения

Локализация	ГП	Зубчатые образования			Аденоматозные полипы			Итого
		без Д	с Д		умеренная	с Д		
			Б/У	тяжелая		тяжелая	Д + АК	
Правые отделы ободочной кишки	9	28	15	1	32	1	2	88
Левые отделы ободочной кишки	12	9	5	—	24	2	1	53
Прямая кишка	2	—	—	—	9	—	—	11
Всего	23	37	20	1	65	3	3	152

Примечание. ГП — гиперпластические полипы; Д — эпителиальная дисплазия; Б/У — без уточнения; АК — аденокарцинома.

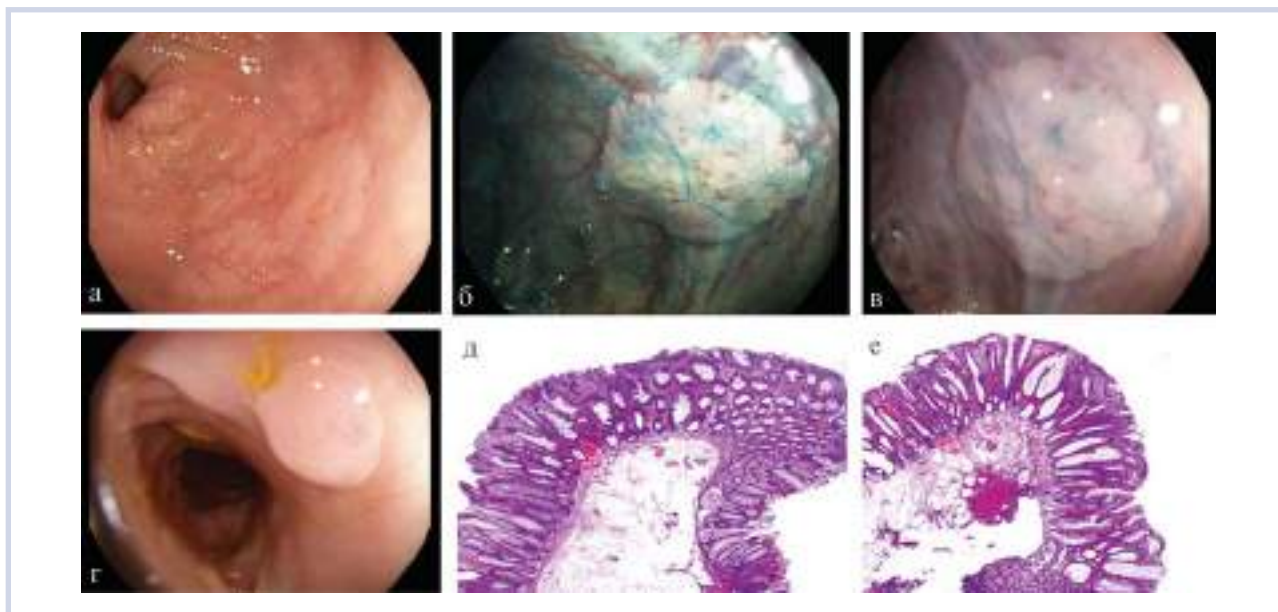


Рис. 1. Плоский (а—в) и уплощенный (г) гиперпластические полипы толстой кишки — гладкая поверхность, ровные края, отсутствие налета вязкой слизи на поверхности, отсутствие окаймляющего полип венчика кишечного содержимого (колоноскопия, эндосфото).

а — отсутствие визуализируемых ямок эпителия, визуализируемой микроваскулярной сети (исследование в белом свете); б — микрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo (осмотр в режиме i-Scan без увеличения); в — микрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo (осмотр в условиях хромоскопии с индигокармином); г — микрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo (исследование в режиме WLE-осмотра); д, е — гиперпластические полипы, расширение преимущественно верхних отделов крипт с наличием зубчатого контура эпителия, небольшим содержанием муцина в эпителии, гиперхромными клетками в базальных отделах крипт (микровезикулярный тип гиперпластического полипа) (микропрепараты).

Практическая ценность классификаций NICE, S. Kudo, T. Kimura, SANO, отображающих любые особенности микроваскулярного рисунка и микрорельефа поверхности эпителиальных новообразований толстой кишки, заключается в том, что применение заложенной в них логики в профессиональной деятельности врачей-эндоскопистов позволяет на основании совокупности исключительно визуальных характеристик таких новообразований формировать диагностические выводы, максимально приближенные к результатам морфологической диагностики. Опираясь на ранее накопленный опыт практического применения этих классификаций, мы предприняли попытку получить доказательства достоверности основанных на этих классификациях суждений о вероятном характере, злокачественном потенциале, наличии и глубине инвазии выявленных новообразований, о должной тактике клинического ведения пациентов в зависимости от результатов эндоскопических исследований, выраженных в виде диагностических предположений. Такой подход был реализован нами путем отнесения обнаруженных плоских эпителиальных новообразований толстой кишки к тому или иному известному типу и последующего сопоставления таких предположений с результатами окончательной морфологической диагностики.

Отнесение выявленных неоплазий к гиперпластическим образованиям. Выводы эндоскопического исследования в белом свете (режим WLE) о возможной принадлежности плоского эпителиального новообразования гиперпластическому полипу основывались на следующих признаках-маяках, характеризующих такое образование:

- а) гладкая поверхность;
- б) ровная краевая линия;
- в) отсутствие налета вязкой слизи на поверхности;
- г) отсутствие окаймляющего образование венчика кишечного содержимого (рис. 1, а, г).

При эндоскопическом осмотре с увеличением (режим ZOOM) в сочетании с хромоскопией (индигокармин) суждение о возможной принадлежности новообразования гиперпластическому полипу основывалось на обнаружении II типа ямочного рисунка микрорельефа поверхности образования (по S. Kudo) (см. рис. 1, в); при осмотре в узком спектре света (NBI, i-Scan) — на I типе ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по NICE-классификации) и на I типе микроваскулярного рисунка (по SANO) — (см. рис. 1, б) [12–14].

При WLE-осмотре 23 образований, оказавшихся в итоге гиперпластическими, эндоскопическое предположение о вероятном морфологическом строении неоплазии оказалось утвердительным и правильным



Рис. 2. «Обычная» сидячая зубчатая аденома толстой кишки. Эндофото: налет вязкой, желтоватой слизи на поверхности, наличие окаймляющего основание образования венчика кишечного содержимого, наличие микрорельефа поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo, отсутствие визуализируемой микроваскулярной сети (колоноскопия в белом свете).

в 14 (61%) из 23 случаев, предположительным, но правильным в 2 (9%), ошибочным (зубчатая аденома — 6, аденоматозный полип 1) в 7 (30%). Характерная для гиперпластических полипов морфологическая картина представлена на **рис. 1, д, е**. Основанные на использовании признаков-маяков верные (утвердительные и предположительные) диагностические суждения о принадлежности новообразований к гиперпластическим полипам в совокупности составили 70%. Современные уточняющие эндоскопические технологии применены в 14 из 23 наблюдений: в 10 (72%) из них неоплазии были правильно расценены как гиперпластические полипы. Частоты правильных диагностических выводов в распознавании гиперпластических полипов по визуальной картине при WLE-осмотре и при использовании с этой же целью рутинных и экспертных диагностических технологий, оказались сопоставимыми (70% против 72%).

Отнесение выявленных новообразований к зубчатым аденомам. Выводы эндоскопического исследования в белом свете (режим WLE) о вероятной принадлежности плоского эпителиального новообразования к сидячим зубчатым аденомам (SSA) основывались на следующих признаках-маяках, характеризующих образование:

- а) овальная форма;
- б) фестончатые края;
- в) волнистая поверхность;
- г) наличие налета вязкой желтоватой слизи на поверхности;
- д) наличие окаймляющего образование венчика кишечного содержимого (**рис. 2; рис. 4, а; рис. 5, а**).

При эндоскопическом осмотре в условиях оптического увеличения (режим ZOOM, или «близкий фокус»), в узком спектре света (NBI или i-Scan) и при хромоскопии (индигокармин) суждение о вероятной принадлежности новообразования к сидячим зубчатым аденомам основывалось на:

а) наличии ямочного рисунка II типа микрорельефа поверхности образования (по S. Kudo) в сочетании с открытыми ямками II-О типа (по T. Kimura) [13, 14];

б) отсутствии видимого микроваскулярного рисунка (**см. рис. 4, б, в; рис. 5, б**).

При WLE-осмотре 58 плоских эпителиальных образований, оказавшихся в итоге «сидячими» зубчатыми аденомами, эндоскопическое заключение, подтвержденное результатами морфологического исследования полностью удаленных новообразований (характерная для сидячих зубчатых аденом морфологическая картина представлена на **рис. 3, а, б**), оказалось утвердительным и правильным в 55 (95%) из 58 случаев, предположительным, но правильным (зубчатая аденома или гиперпластический полип) — в 1 (2%), ошибочным (в 1 гиперпластический полип, в 1 аденоматозный полип) — в 2 (3%) случаях. В сравнении с исследованиями, основанными на применении современных уточняющих технологий, выводы WLE-исследований о вероятной морфологической принадлежности обнаруженных неопла-

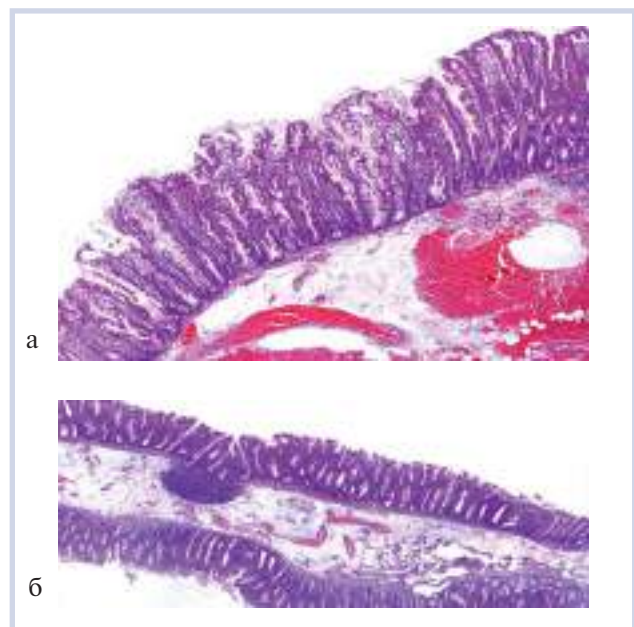


Рис. 3. «Обычная» сидячая зубчатая аденома толстой кишки (микропрепараты).

а — зубчатая аденома на широком основании — расширение и деформация базальных отделов крипт относительно собственной мышечной пластинки с большим количеством бокаловидных клеток, зубчатый контур эпителия на всем протяжении крипт (окраска гематоксилином и эозином); удаленная аденома, $\times 50$; б — то же: деталь, $\times 100$.



Рис. 4. «Обычная» сидячая зубчатая аденома толстой кишки: овальная форма, фестончатые края, негладкая поверхность.

а — до отмывания поверхности — налет вязкой, желтоватой слизи на поверхности, наличие венчика кишечного содержимого, окаймляющего основание образования (исследование в белом свете); б — после отмывания поверхности — определяется микрорельеф поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo, отсутствует визуализируемая микроваскулярная сеть (осмотр с использованием функции «близкого фокуса»); в — после отмывания поверхности — на фоне микрорельефа поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo определяются крупные округлые ямки эпителия II-О типа по Т. Kimura, отсутствует визуализируемая микроваскулярная сеть (осмотр в режиме NBI).



Рис. 5. «Обычная» сидячая зубчатая аденома толстой кишки (колоноскопия, эндософото после отмывания поверхности от налета слизи и от кишечного содержимого) овальной формы, с фестончатыми краями, негладкой поверхностью, отсутствием визуализируемой микроваскулярной сети.

а — наличие микрорельефа поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo (исследование в белом свете); б — на фоне микрорельефа поверхности с ямками эпителия II типа по S. Kudo определяются крупные округлые ямки эпителия II-О типа по Т. Kimura (осмотр в режиме NBI с функцией «близкого фокуса»).

зий оказались правильными с сопоставимой частотой: WLE-осмотр — 55 (95%) из 58; хромоскопия с индигокармином — 46 (96%) из 48; осмотр в узком спектре света — 48 (96%) из 50; оптическое увеличение — 44 (98%) из 45 новообразований.

Клиническое наблюдение

У пациента Г., 78 лет, при колоноскопии, в проксимальной части поперечной ободочной кишки выявлено плоско-приподнятое с углублением образование диаметром до 2 см, на 0,2 см возвышающееся над уровнем окружающей слизистой оболочки (тип 0-IIa + IIc по Парижской классификации) [11]. По визуальным эндоскопическим признакам образование трактовалось как «аденома с тяжелой дисплазией эпителия». Основанием для такого вывода по результатам WLE-осмотра стало сочетание следующих характеристик образования:

овальная форма, ровные края, мелко-дольчатая, розовая, без налета слизи поверхность, отсутствие окаймляющего образования венчика кишечного содержимого, сохраненная подвижность, отсутствие демаркационной линии, ямки эпителия IIIs-типа по S. Kudo (рис. 7, а). В узком спектре света (I-scan) и при хромоскопии: ямки эпителия видны, расценены как соответствующие IIIs и Vi типам микрорельефа поверхности (по S. Kudo) [13]; демаркационная линия отсутствует. Вывод — аденома с тяжелой дисплазией эпителия (см. рис. 7, б).

Новообразование было удалено через колоноскоп путем моноблочной мукозэктомии (см. рис. 7, в, г). При гистологическом исследовании установлено, что удаленное образование представляет собой зубчатую аденому на широком основании с умеренной и очаговой тяжелой дисплазией эпителия (см. рис. 7, д).



Рис. 6. «Волнистые» сидячие зубчатые аденомы толстой кишки.

а–в — характерные признаки — овальная форма, налет вязкой, желтоватой слизи на поверхности, наличие венчика кишечного содержимого, окаймляющего основание образования, волнистая поверхность, не виден ямочный микрорельеф поверхности, отчетливо видна микроваскулярная сеть по типу «изогнутых линий» (исследование в белом свете; колоноскопия, эндофото); г — зубчатая аденома на широком основании с характерным расширением и деформацией базальных отделов крипт, снижением количества муцина в эпителии базальных отделов с гиперхроматозом ядер и признаками умеренной дисплазии (микротрепарат; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$).

Иными словами, на основании визуальных данных, полученных в режиме WLE-осмотра, нам удалось абсолютно правильно установить факт наличия тяжелой эпителиальной дисплазии в выявленном плоском образовании, которое мы трактовали как аденоматозное, а не зубчатое. Не исключено, что сидячие зубчатые аденомы в результате развития в них тяжелой эпителиальной дисплазии претерпевают макроскопические метаморфозы, делающие их визуально схожими с аденоматозными образованиями. Однако такая возможность — всего лишь гипотеза, нуждающаяся в адекватной проверке.

Отнесение выявленных новообразований к доброкачественным аденомам. Предположение о принадлежности выявленных новообразований к доброкачественным аденомам при осмотре в белом свете (режим WLE) основывалось на следующих признаках-маяках:

- а) дольчатой или мелко-дольчатой поверхности;
- б) отсутствии налета вязкой слизи на поверхности;
- в) отсутствии окаймляющего образование венчика кишечного содержимого;
- г) ровной краевой линии;
- д) эластической консистенции;

е) ямочном рисунке III или IV типа микрорельефа поверхности (по S. Kudo) [13];

е) отсутствии микроваскулярного рисунка поверхности новообразования (рис. 8, а, б).

При эндоскопическом осмотре в узком спектре света (NBI или i-Scan) без увеличения характерным для доброкачественных аденом считали II тип ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по NICE-классификации); при эндоскопическом осмотре в узком спектре света (NBI или i-Scan), в режиме увеличительной эндоскопии — II тип микроваскулярного рисунка (по SANO) (см. рис. 8, в); при увеличительной эндоскопии и при осмотре в условиях хромоскопии (индигокармин) — III-L и/или IV типы ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по S. Kudo) [12, 13].

При осмотре в белом свете 65 выявленных новообразований, оказавшихся в итоге доброкачественными аденомами толстой кишки, эндоскопическое заключение по визуальным признакам, подтвержденное результатами морфологического исследования полностью удаленных новообразований (характерная для тубулярных аденом с low grade-дисплазией морфологическая картина представлена на

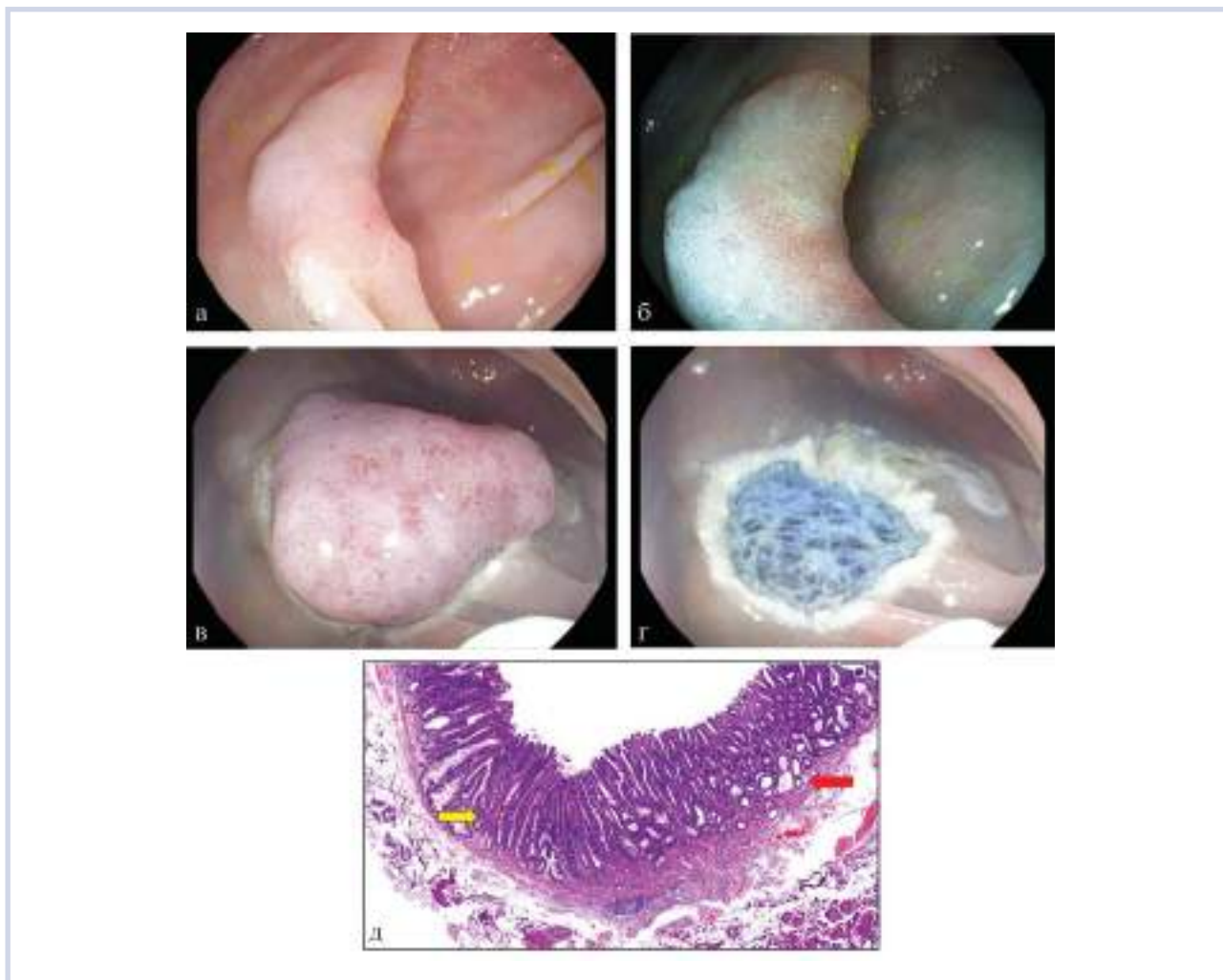


Рис. 7. Сидячая зубчатая аденома с тяжелой дисплазией, плоско-приподнятая с углублением в центре, тип 0-IIa + IIc по Парижской классификации (колоноскопия, мукозэктомия единым блоком, эндосфото после отмывания поверхности от налета слизи и от кишечного содержимого).

а — наличие микрорельефа поверхности с ямками эпителия IIIs типа по S. Kudo (исследование в белом свете); б — помимо ямок эпителия IIIs типа в центральной зоне видны нерегулярные ямки эпителия VI типа по S. Kudo, демаркационная линия отсутствует (осмотр в режиме i-Scan); в — вид образования после его удаления методом мукозэктомии (удаленное образование находится на раневом ложе); г — раневая поверхность, образовавшаяся в результате мукозэктомии; д — зубчатая аденома на широком основании с тяжелой дисплазией эпителия кишечного типа: наличие выраженной клеточной атипии и изменением структуры крипт с утратой зубчатого контура — красная стрелка; сохраненная типичная структура крипт с зубчатым контуром эпителия — желтая стрелка (микрореферат удаленного новообразования; окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$).

рис. 8, г), оказалось утвердительным и правильным в 60 (92%) случаях, предположительным, но правильным в 2 (3%), ошибочным в 3 (5%) наблюдениях (в 1 зубчатая аденома, в 2 гиперпластический полип). Точная эндоскопическая идентификация доброкачественных аденом по визуальным признакам была получена при хромокопии в 53 (91%) из 58, при осмотре в узком спектре света — в 59 (92%) из 64, при оптическом увеличении — в 50 (94%) из 53 случаев. Очевидна сопоставимость частот правильных диагностических выводов по результатам WLE-осмотра и эндоскопии с применением современных визуализирующих технологий.

Отнесение выявленных новообразований к малигнизированным аденомам. По результатам морфоло-

гической диагностики 6 удаленных плоских эпителиальных новообразований были идентифицированы как малигнизированные аденомы и характеризовались наличием тяжелой дисплазии эпителия в сочетании с фокусами *carcinoma in situ* ($n=3$) и с комплексами аденокарциномы ($n=3$). Морфологическая картина одной из удаленных путем эндоскопической мукозэктомии (**рис. 9, в**) малигнизированных аденом толстой кишки представлена на **рис. 9, г**. Правильная утвердительная оценка вероятного характера этих неоплазий была сделана во всех (100%) случаях при WLE-осмотре, а также во всех (100%) случаях при исследовании в узком спектре света (NBI) и в условиях оптического увеличения.

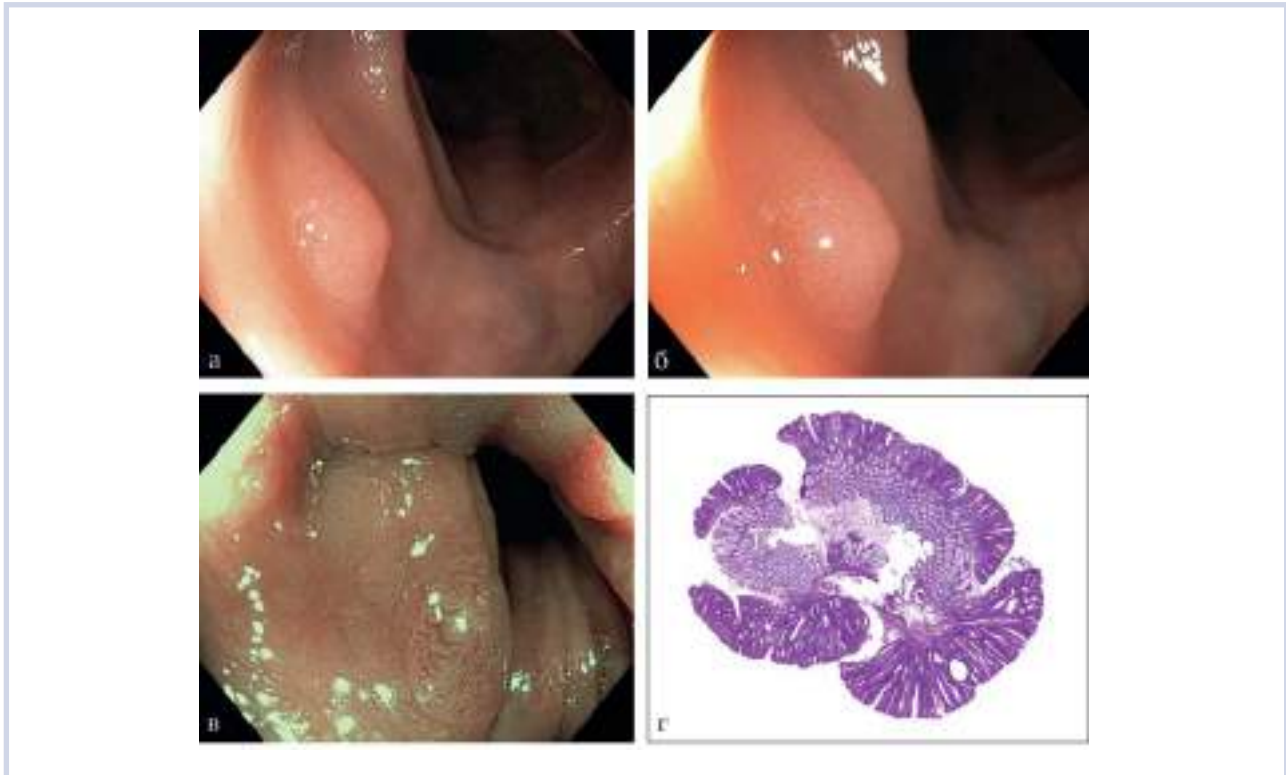


Рис. 8. Плоская тубулярная аденома сигмовидной кишки (колоноскопия, эндосфото).

а — наличие микрорельефа поверхности с ямками эпителия III типа по S. Kudo, микроваскулярная сеть не видна (исследование в белом свете); б — ямки эпителия III и IIIs типа по S. Kudo, плохо визуализируется микроваскулярная сеть (осмотр в белом свете с функцией «близкого фокуса»); в — на фоне ямок эпителия III и IIIs типа по S. Kudo хорошо визуализируется микроваскулярная сеть II типа по SANO (осмотр в режиме NBI с функцией «близкого фокуса»); г — тубулярные аденоматозные структуры расположены в толще слизистой с признаками low grade-дисплазии (микротрепарат; окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$).

Признаки-маяки малигнизированных аденом:

— для аденом с *carcinoma in situ* — нерегулярный (Vi) тип ямочного рисунка микрорельефа слизистой (по S.Kudo) без демаркационной линии (см. рис. 9, а, б) [13];

— для аденом с комплексами аденокарциномы — нерегулярный (Vi) или бесструктурный (Vn) типы ямочного рисунка микрорельефа поверхности (по S. Kudo) [13] в сочетании с наличием демаркационной линии.

Сопоставление результатов основанной исключительно на визуальных признаках интерпретации вероятной морфологической структуры и характера плоских неоплазий толстой кишки с результатами их морфологической идентификации по операционному материалу позволило уточнить эндоскопическую семиотику гиперпластических, зубчатых и аденоматозных неоплазий по частоте встречаемости наиболее характерных для каждого из этих типов новообразований признаков.

Эндоскопическая семиотика гиперпластических полипов.

Для гиперпластических полипов ($n=23$) при осмотре в белом свете наиболее характерными оказались следующие признаки:

- округлая форма (60%);
- ровные края (70%);
- гладкая поверхность (83%);
- эластическая консистенция (52%);
- отсутствие налета вязкой слизи на поверхности (70%);
- отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого (83%);
- отсутствие визуализируемых ямок эпителия (83%);
- отсутствие визуализируемой микроваскулярной сети (92%).

При хромокопии с индигокармином для гиперпластических полипов характерны (72%) визуализируемые ямки эпителия II типа (по S. Kudo); при осмотре в узком спектре света без увеличения — ямки эпителия II типа (56%) по S. Kudo; при увеличительной эндоскопии — микроваскулярный рисунок I типа (89%) по SANO; при увеличительной эндоскопии в сочетании с хромокопией с индигокармином — ямки эпителия II типа (по S. Kudo) — 72% и II-О типа (по T. Kimura) — 28% [12,13,15]. Такая «завышенная» частота обнаружения в гиперпластических полипах ямок эпителия II-О типа, нехарактерных для образований такого строения, объясняется непра-

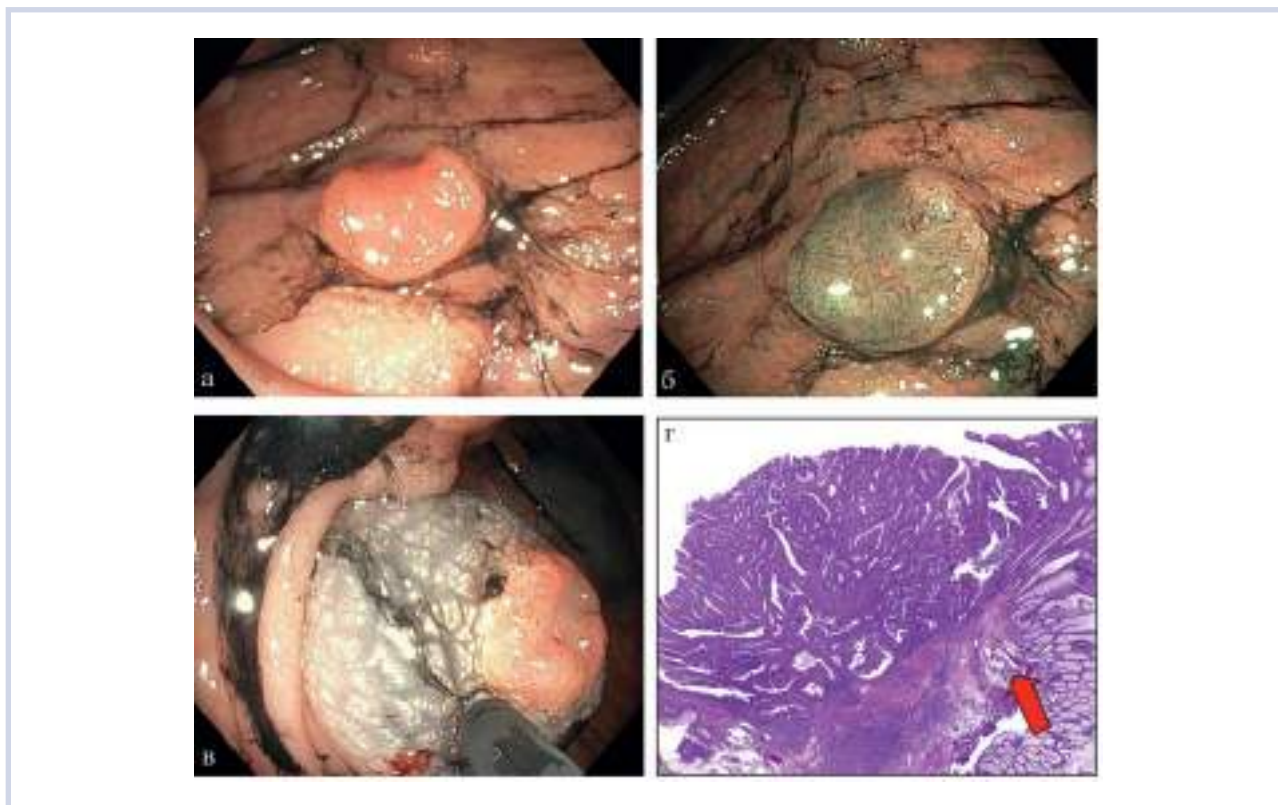


Рис. 9. Малигнизированная аденома толстой кишки, плоскоприподнятая с углублением в центре (0-IIa + IIc), с эндоскопическими признаками поверхностной подслизистой инвазии.

а — регулярные ямки эпителия по периферии, нерегулярные — в центре, нечетко контурируется демаркационная линия (исследование в белом свете); б — нерегулярные ямки эпителия Vi типа по S. Kudo и микроваскулярная сеть IIIA типа по SANO (осмотр в режиме NBI с функцией «близкого фокуса»); в — хороший лифтинг позволил выполнить эндоскопическое удаление образования по типу диссекции в подслизистом слое; г — тубуло-ворсинчатая аденома с high grade интраэпителиальной неоплазией и участком аденокарциномы с инвазией в собственную мышечную пластинку (стрелка). Препарат после подслизистой диссекции (микропрепарат; окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$).

вильной их трактовкой нами во время практического освоения этих новых [15] данных: при ретроспективной оценке наших фото- и видеоматериалов, установлено, что в гиперпластических полипах несколько расширенные ямки эпителия II типа по S. Kudo ошибочно трактовались нами как ямки эпителия II-O типа по T. Kimura.

Эндоскопическая семиотика «сидячих» зубчатых аденом. В результате неоднократного пересмотра эндофотографий 58 плоских и уплощенных эпителиальных новообразований, в последующем удаленных и идентифицированных по результатам морфологического исследования как «сидячие зубчатые аденомы», мы сочли целесообразным выделить из их числа 8 (14%) образований, существенно отличающихся по визуальной картине от остальных 50 (86%). Отличительные особенности этих 8 неоплазий заключались в том, что все они при WLE-осмотре характеризовались отсутствием визуализируемого ямочного рисунка микрорельефа поверхности, наличием отчетливо визуализируемой яркой микроваскулярной сети по типу «изогнутых линий», а также явно волнистой поверхностью (рис. 6, а—в).

Морфологическая картина на примере одного из характерных наблюдений представлена на рис. 6, г.

Зубчатые неоплазии подобного типа, как несоответствующие сложившемуся представлению о наиболее характерных для этой разновидности плоских эпителиальных новообразований толстой кишки визуальных признаках, мы считаем необходимым выделить в особую подгруппу, условно обозначенную нами как «волнистые сидячие зубчатые аденомы», в то время как все остальные «сидячие» зубчатые новообразования предлагаем считать «обычными».

При WLE-осмотре для «обычных» сидячих зубчатых аденом без дисплазии, а также для зубчатых аденом с незначительно выраженной или умеренной дисплазией эпителия ($n=49$) наиболее характерными оказались следующие эндоскопические признаки:

- овальная форма (63%),
- фестончатые края (86%),
- негладкая поверхность (60%),
- мягкая консистенция (88%),
- налет вязкой желтоватой слизи на поверхности (88%),

— окаймляющий образование венчик кишечного содержимого (82%),
 — визуализируемые ямки эпителия II типа (по S. Kudo [13]) — 63%,
 — отсутствие микроваскулярного рисунка поверхности (98%).

При хромокопии: видны ямки эпителия 0-II типа (по T. Kimura) — 92%; *при осмотре в узком спектре света без увеличения* — ямки эпителия 0-II типа (по T. Kimura) — 93%; *при увеличительной эндоскопии* виден микроваскулярный рисунок I типа (по SANO) — 100%; *при увеличительной эндоскопии в сочетании с хромокопией* — ямки эпителия 0-II типа (по T. Kimura) — 95% [12, 15].

Эндоскопическая семиотика доброкачественных аденом. *При WLE-осмотре* для доброкачественных аденом ($n=65$) наиболее характерными оказались следующие эндоскопические признаки:

— ровные края (82%),
 — дольчатая или мелко-дольчатая поверхность (80%),
 — эластическая консистенция (84%),
 — отсутствие налета слизи на поверхности (97%),
 — отсутствие окаймляющего венчика кишечного содержимого (97%),
 — ямки эпителия III или IV типа (по S. Kudo) (80%) [13],
 — отсутствие микроваскулярного рисунка поверхности (86%).

При хромокопии: видны ямки эпителия III-L и IV типа (по S. Kudo) — 93%; *при осмотре в узком спектре света без увеличения* — ямки эпителия III-L и IV типа (по S. Kudo) — 92%; *при увеличительной эндоскопии* виден микроваскулярный рисунок II типа (по SANO) — 92%; *при увеличительной эндоскопии в сочетании с хромокопией* — ямки эпителия III-L и IV типа (по S. Kudo) — 93% [12, 13].

Эндоскопическая семиотика аденом с тяжелой дисплазией эпителия. *При WLE-осмотре* для всех аденом с тяжелой дисплазией эпителия ($n=6$) характерными оказались неправильная форма, неровные края, неровная поверхность, плотная консистенция, контактная кровоточивость, отсутствие налета слизи на поверхности, отсутствие окаймляющего образование венчика кишечного содержимого, наличие депрессии (тип O-IIa + IIc или тип 0-Is + IIc по Парижской классификации) [11].

В отдельных новообразованиях (3 аденомы с изменениями по типу *carcinoma in situ*) помимо указанных выше признаков были отмечены:

— полная (в 2 случаях) или ограниченная (в 1 случае) подвижность образования;
 — наличие ямок эпителия VI типа микрорельефа поверхности (по S. Kudo) в сочетании с отсутствием

демаркационной линии (помимо характерного для большинства подобных образований III-L и IV типа рисунка микрорельефа поверхности по S. Kudo).

В отдельных новообразованиях (3 аденомы с комплексами аденокарциномы и с глубокой инвазией в подслизистый слой) помимо указанных выше признаков были отмечены:

— ограничение (в 1 случае) или отсутствие (в 2 случаях) подвижности;
 — наличие (в 2 случаях) ямок эпителия VI и Vn типа (по S. Kudo) в сочетании с хорошо выраженной демаркационной линией.

Результаты проведенного исследования подтвердили наше предположение об адекватности и высокой эффективности выбора способа (эндоскопическое удаление или хирургическое вмешательство) лечения пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки на основании результатов исключительно визуальной эндоскопической диагностики. Этот метод позволяет с высокой достоверностью прогнозировать морфологическую принадлежность и локальную распространенность таких неоплазий как при осмотре в белом свете, так и при использовании уточняющих технологий.

Во всех случаях эндоскопического удаления образований с установленными по визуальным признакам явлениями тяжелой дисплазии эпителия или поверхностной подслизистой инвазии опухоли было получено морфологическое подтверждение радикальности произведенного вмешательства (удаление новообразований в пределах здоровых тканей).

Во всех случаях, когда на основании эндоскопической диагностики (обнаружение визуальных признаков карциномы с глубокой подслизистой инвазией) предпочтение при выборе способа лечения пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями толстой кишки отдавалось хирургическому вмешательству, морфологическое исследование операционного материала подтвердило распространение опухолевой инвазии на всю толщу подслизистого слоя и обоснованность отказа от эндоскопического внутрипросветного удаления этих опухолей.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что при наличии определенных практических навыков и соответствующей базовой подготовке врача-эндоскописта рутинная эндоскопия (исследование в белом свете без использования современных технологий уточняющей эндоскопической диагностики) практически не уступает исследованию с использованием самых современных технологических новаций и позволяет с сопоставимой

эффективностью и точностью, приближенной к точности морфологической диагностики, распознавать различные типы плоских эпителиальных неоплазий толстой кишки исключительно по визуальной картине, ориентируясь на выявление характерных признаков последних:

— в гиперпластических полипах не виден ямочный микрорельеф поверхности и не визуализируется поверхностная микроваскулярная сеть;

— в «обычных» сидячих зубчатых аденомах видны ямки эпителия II типа (по S. Kudo), но не видна микроваскулярная сеть;

— в «волнистых» сидячих зубчатых неоплазиях не виден ямочный микрорельеф поверхности, но хорошо видна микроваскулярная сеть по типу «изогнутых линий»;

— в доброкачественных плоских аденомах хорошо видны ямки эпителия III-L или IV типа микрорельефа поверхности (по S. Kudo);

— в аденомах с тяжелой дисплазией эпителия, в малигнизированных плоских аденомах с поверхностной подслизистой инвазией виден микрорельеф поверхности нерегулярного (Vi) типа без демаркационной линии (по S. Kudo);

— в малигнизированных аденомах с глубокой подслизистой инвазией видны нерегулярные (Vi-тип) или бесструктурные (Vn-тип) ямки эпителия (по S. Kudo) в сочетании с обнаруживаемой демаркационной линией.

Основываясь на накопленном практическом опыте, мы полагаем, что в условиях различной оснащенности и технологической вооруженности эндоскопических подразделений лечебно-профилактических учреждений страны решающее значение для повышения качества уточняющей диагностики плоских эпителиальных новообразований толстой кишки имеет не только и не столько сверхсовременное оборудование и новейшие технологии, сколько и прежде всего перфекционизм специалистов, получающих в реальных условиях и с помощью эндоскопического оборудования среднего класса сопоставимый диагностический результат.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов М.Ю., Сакаева М.Н., Рагулина Л.В. Зубчатые аденомы толстой кишки: клиничко-морфологическая характеристика и клиническое значение. *Врач.* 2013;11:55-58.
2. Rex D, Ahnen D, Baron J. Serrated Lesions of the Colorectal: Review and Recommendations From an Expert Panel. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(9):1315-1329. doi:10.1038/ajg.2012.161
3. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct from of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:524-237. doi:10.1097/00000478-199006000-00003
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:10.1055/s-2001-16525
5. 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
6. Buda A, De Bona M, Dotti I, Piselli P, Zabeo E, Barbazza R, Bellumat A, Valiante F, Nardon E, Probert SC, Pignatelli M, Stanta G, Sturniolo GC and De Boni M. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Translational Gastroenterol.* 2012;5(3):6. doi:10.1038/ctg.2011.5
7. Rosty C, Hewett D, Brown I, Leggett BA, Whitehall VLG. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):287-302. doi:10.1007/s00535-012-0720-y
8. 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
9. Веселов В.В., Майновская О.А., Меркулова Е.С., Веселов Вл.В. Зубчатые аденомы толстой кишки, эндоскопическая диагностика и лечение. Тезисы в сборнике материалов VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей», Санкт-Петербург, 26—28 марта 2015. Ссылка активна на 12.02.2017. Доступно по: <http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/68-2015-god/tonkaya-i-tolstaya-kishka-krovotecheniya-iz-tonkoj-kishki-polipy-tolstoj-kishki/668-zubchatye-adenomy-tolstoj-kishki-endoskopicheskaya-diagnostika-i-lechenie.html>
10. Харлова О.А., Нефедова Н.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г. Анализ морфологических и клинических характеристик неклассифицируемых зубчатых полипов. *Злокачественные опухоли.* 2016;4:152-153.
11. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:S3-43.
12. 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
13. Kudo S, Lambert R, Allen JI, 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
14. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2013;78(4):-625-632. doi:10.1016/j.gie.2013.04.185
15. 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
16. 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

Поступила 09.03.2017

Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит: редкая болезнь или редкий диагноз?

А.О. БУЕВЕРОВ^{1,2}, Е.Л. БУЕВЕРОВА^{1*}

¹ФБГОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Истинная распространенность лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита (ЛИ АИГ) неизвестна, что во многом обусловлено индивидуальным характером реакции на то или иное лекарственное средство. Можно предположить, что этот вариант лекарственного поражения печени встречается чаще, чем диагностируется. Более того, в последние годы наметилась тенденция к увеличению заболеваемости ЛИ АИГ, что обусловлено широким применением иммунобиологических препаратов. ЛИ АИГ обычно характеризуется пролонгированным латентным периодом, желтухой, высокой активностью трансаминаз, повышенным уровнем γ -глобулинов и IgG. Принципиальным отличием от истинного АИГ является быстрый ответ на короткий курс преднизолона, хотя в ряде случаев требуется назначение альтернативных иммуносупрессоров (мофетила микофенолат, ингибиторы кальциневрина).

Ключевые слова: лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит, аутоиммунное лекарственное поражение печени, диагностика, лечение.

Medically-induced autoimmune hepatitis: a rare disease or a rare diagnosis?

A.O. BUEVEROV^{1,2}, E.L. BUEVEROVA¹

¹Federal state budgetary educational institution of higher professional education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Moscow, Russia; ²State budgetary healthcare facility of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Moscow, Russia

The true prevalence of medically-induced autoimmune hepatitis (MI-AIH) remains to be elucidated, in the first place because of the great diversity of reactions to various medications. There is every reason to think that the medically-induced lesions of the liver occur more frequently than they are diagnosed. Moreover, there has been a tendency during the recent years toward a rise in the incidence of this condition attributable to the extensive application of the preparations possessed of the immunobiological properties. Medically-induced autoimmune hepatitis is usually characterized by the prolonged latent period, jaundice, high transaminase activities, the elevated levels of gamma-globulins and IgG. The fundamental difference of MI-AIH from true autoimmune hepatitis is the rapid response to the short-term course of prednisolone therapy even though the treatment with alternative medications, such as immunosuppressants (e.g. mofetil mycophenolate and calcineurin inhibitors) is required in certain cases.

Keywords: medically-induced autoimmune hepatitis, autoimmune medically-induced lesions of the liver, diagnostics, treatment.

Еще в 1965 г. Hans Rorper назвал лекарственные поражения печени (ЛПП) «расплатой за прогресс» («penalty for progress»), ссылаясь на сообщения о гепатотоксичности препаратов своей эпохи — галотан, изониазид, карбамазепин, фенитоин, метилдопа и др. [1]. Среди причин острых и хронических болезней печени роль лекарственных средств весьма заметна. Более того, ее доля в общей структуре в последние годы увеличивается, что связано как с появлением новых препаратов, так и успехами в борьбе с другими этиологическими факторами, в первую очередь с хроническими вирусными гепатитами [2].

Считают, что гепатотоксические реакции развиваются у 1,4% лиц, получающих терапию, и составляют 13,9—19,1 случая на 100 тыс. назначений [2—

4]. Между тем за 32 года только 11 препаратов было отозвано с рынка из-за гепатотоксичности, тогда как в остальных случаях в инструкцию по применению были внесены соответствующие предупреждения и ограничения [5].

Важно учитывать нарастающее количество ЛПП в результате употребления биологически активных добавок — на 20% за последние 10 лет. Предполагают, что их применение служит причиной от 16 до 72% всех случаев ЛПП с существенной вариабельностью в зависимости от региона (наибольшая частота зафиксирована в Корее) [6—9].

Необходимо принимать во внимание, что оценка распространенности лекарственной гепатотоксичности может быть значительно ниже реальных

цифр. Так, в ходе исследования, выполненного во Франции, установили, что истинная частота ЛПП в 16 раз выше официальных данных статистики [10]. Это обусловлено рядом объективных и субъективных причин. В частности, в большинстве случаев ЛПП, не проявляясь клинически, развивается и разрешается незаметно как для врача, так и для пациента. Манифестация же клинической симптоматики (в первую очередь желтухи) указывает, как правило, на тяжелое поражение печени, требующее не только отмены «этиологического препарата», но и неотложных лечебных мероприятий. Это в полной мере относится к лекарственно-индуцированному аутоиммунному гепатиту (ЛИ АИГ).

Терминология, эпидемиология, этиология

Истинная распространенность, по-видимому, недооценена

ЛПП с иммунным механизмом развития, помимо ЛИ АИГ в литературе обозначают как ЛПП с аутоиммунными проявлениями, аутоиммунное ЛПП, аутоиммуноподобное ЛПП, иммуноопосредованный лекарственный гепатит [11–15]. Последнее указывает на разнообразие иммуноопосредованных органических лекарственных поражений: колит, нефрит, дерматит, пневмонит, тиреоидит и т.д. Нам представляется предпочтительным термин «ЛИ АИГ», демонстрирующий его сходство с истинным аутоиммунным гепатитом и в то же время диктующий необходимость дифференциального диагноза. Эти аспекты подробно будут освещены далее.

ЛИ АИГ не является ни казуистически редкой, ни недавно описанной патологией. Первые сообщения о случаях аутоиммуноподобных ЛПП относятся к 60–70-м годам прошлого века. Так, J. Girard и соавт. описали «люпоидный» гепатит после применения пенициллина [16], R. Russel и соавт. — на фоне лечения хлорпромазином [17]. Истинная распространенность заболевания остается неизвестной, что во многом обусловлено индивидуальным характером реакции на то или иное лекарственное средство. Можно предположить, что этот вариант ЛПП встречается чаще, чем диагностируется, о чем свидетельствуют работы, прицельно анализирующие подобные случаи. Так, в обзоре Zhao и соавт. указывается, что доля ЛИ АИГ составляет до 15% от всех случаев ЛПП [18]. В другом исследовании продемонстрированы сходные цифры: из 116 пациентов ЛИ АИГ наблюдался у 13 [13]. Между тем выделение этой формы ЛПП представляется нам принципиально важным ввиду серьезного прогноза и отличной от других вариантов тактики ведения больного.

Список лекарственных средств, применение которых может приводить к развитию иммуноопосре-

дованного поражения печени, довольно обширен и продолжает расширяться [12, 13, 19–23]:

- диклофенак,
- α -метилдопа,
- гидралазин,
- нитрофурантоин,
- миноциклин,
- амоксициллин/клавуланат,
- моксифлоксацин,
- статины,
- фибраты,
- эзетемиб,
- метотрексат,
- интерферон- β ,
- маситиниб,
- анти-TNF α ,
- анти-CTLA-4,
- анти-PD-1,
- биологически активные добавки.

Как и в случае прочих ЛПП, формирование реестра потенциальных этиологических препаратов ограничен описанием соответствующих клинических наблюдений (реже серий наблюдений) в специализированных изданиях. Так, Ghabril и соавт. представили 34 случая ЛИ АИГ на фоне применения антител к фактору некроза опухоли альфа (анти-TNF α): в 26 случаях инфликсимаба, в 4 этанерцепта, в 4 адалимумаба [24]. В другом исследовании частота данного побочного эффекта обозначена как 1 случай на 120 пациентов, получавших инфликсимаб [15]. В исследовании DeJong и соавт. среди 3362 лиц с медикаментозно обусловленным «волчаночно-подобным синдромом» у 3,2% он развился на фоне приема статинов [25].

Ниже, при описании патогенеза, особое внимание будет уделено последним двум группам препаратов из списка, недавно появившегося на фармацевтическом рынке. Во-первых, ниша применения моноклональных антител к контрольным иммунным точкам CTLA-4 и PD-1 регулярно расширяется. Во-вторых, механизм индукции ими ЛИ АИГ принципиально отличается от других препаратов.

Патогенез

Разные механизмы ведут к сходным последствиям

Патогенез аутоиммунных болезней в настоящее время остается предметом изучения. Вместе с тем понятно, что он всегда, независимо от локализации или распространенности процесса, включает взаимодействие генетически детерминированных и внешних факторов. Согласно общей гипотезе, у предрасположенного индивидуума (в частности, имеющего определенный гаплотип комплекса HLA) различные инфекционные агенты, токсины, лекарства и другие внешние воздействия ведут к повреждению макро-

молекул, в первую очередь пептидов. Это ведет к формированию неоантигенов, распознаваемых иммунной системой как чужеродные, что обуславливает индукцию каскада иммунных реакций. Иммунное повреждение распространяется и на неповрежденные ткани, приводя к их воспалению и гибели. В отсутствие адекватного лечения утраченная ткань заменяется соединительной с последующим прогрессирующим нарушением функции органа [26].

С позиции генетической предрасположенности можно выделить две группы факторов, ассоциированных с развитием ЛИ АИГ: обусловленные особенностями метаболизма ксенобиотиков и связанные с иммунологической предрасположенностью. Это может иметь отношение к оценке риска заболевания при применении тех или иных препаратов. Так, гидралазин, α -метилдопа, миноциклин стимулируют развитие ЛИ АИГ через этап образования высокоактивных промежуточных метаболитов тогда как статины, интерфероны, антагонисты TNF α и другие иммунобиологические агенты непосредственно индуцируют аутоиммунные реакции [21, 27–29].

Механизм развития ЛИ АИГ во многих случаях, по-видимому, аналогичен таковому при истинном АИГ. Антигенпрезентирующая клетка (АПК) осуществляет контакт с некоммитированным Т-лимфоцитом-хелпером (Th₀), «представляя» ему аутоантигенный пептид вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса. Активированный Th₀ в зависимости от микроокружения цитокинов и природы антигена дифференцируется в субпопуляции Т-хелперов Th₁, Th₂ или Th₁₇. В свою очередь Th₁ секретируют интерлейкин-2 и интерферон- γ , активирующие макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, а также усиливающие экспрессию HLA I класса и индуцирующие экспрессию HLA II класса на гепатоцитах. Th₂ секретируют преимущественно интерлейкины 4, 10 и 13, стимулируя продукцию аутоантител В-лимфоцитами. Активированные макрофаги секретируют интерлейкин-1 и TNF α . При нарушении функции регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}) запускаются эффекторные механизмы: деструкция гепатоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами, цитокинами Th₁, и макрофагов, а также натуральными киллерами с участием аутоантител, экспрессирующихся на поверхности гепатоцитов. Роль недавно описанных Th₁₇, образующихся под влиянием трансформирующего фактора роста- β и интерлейкина-6, продолжает изучаться; по-видимому, она заключается в регуляции иммунного ответа, дублирующей или дополняющей T_{reg} (рис. 1) [30–32]. Основное отличие от АИГ заключается в том, что эли-

минация неоантигена в сочетании с медикаментозной иммуносупрессией или без нее прерывает цепь патологических иммунных реакций.

Образование неоантигена является ключевым этапом инициации каскада патологических реакций не во всех случаях ЛИ АИГ. Возможно и непосредственное взаимодействие молекулы HLA с Т-клеточным рецептором, что можно проследить на примере ингибиторов «контрольных иммунных точек», например блокатора CTLA-4 ипилимумаба.

Как известно, для активации цитотоксического лимфоцита, помимо взаимодействия молекулы HLA II класса с антигенспецифическим Т-клеточным рецептором, требуется контакт CD28 на лимфоците с CD80/86 на АПК. CTLA-4, как и CD28, находится на мембране Т-лимфоцита и конкурирует с CD28 за связывание с CD80/86 на мембране АПК. В случае преобладания контактов CD28 с CD80/86 происходит активация лимфоцита, если же доминируют контакты CTLA-4 с CD80/86, лимфоцит не активируется (рис. 2, а). Ипилимумаб — моноклональное антитело против CTLA-4 способствует раствориванию противоопухолевого иммунного ответа, но одновременно во многих случаях развиваются аутоиммунные реакции против антигенов различных органов и тканей. Спектр последствий иммунного воспаления весьма широк и включает гепатит, колит, нефрит, пневмонит, тиреоидит, гипофизит, миокардит, перикардит, панкреатит, дерматит, цитопении [12–14, 33].

Сходным эффектом обладают пембролизумаб и ниволумаб — ингибиторы рецепторов PD-1, экспрессирующихся на мембранах активированных иммунных клеток. Взаимодействие этих рецепторов с соответствующими лигандами PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и, таким образом, подавляет активность цитотоксических лимфоцитов. Клетки некоторых опухолей способны усиливать экспрессию PD-L1 и PD-L2 на своей поверхности, тем самым защищаясь от иммунного лизиса. Соответственно, моноклональные антитела против PD блокируют этот механизм и восстанавливают способность иммунной системы к элиминации злокачественных клеток (см. рис. 2, б) [14, 33].

Ингибиторы CTLA-4 и PD-1, введенные в клиническую практику всего несколько лет назад, позволили осуществить прорыв в лечении некоторых видов злокачественных новообразований, но при этом актуализировали проблему лекарственно-индуцированной аутоиммунной патологии. Инновационный механизм действия препаратов ожидаемо оказался связан с принципиально новым патогенезом системных побочных эффектов.

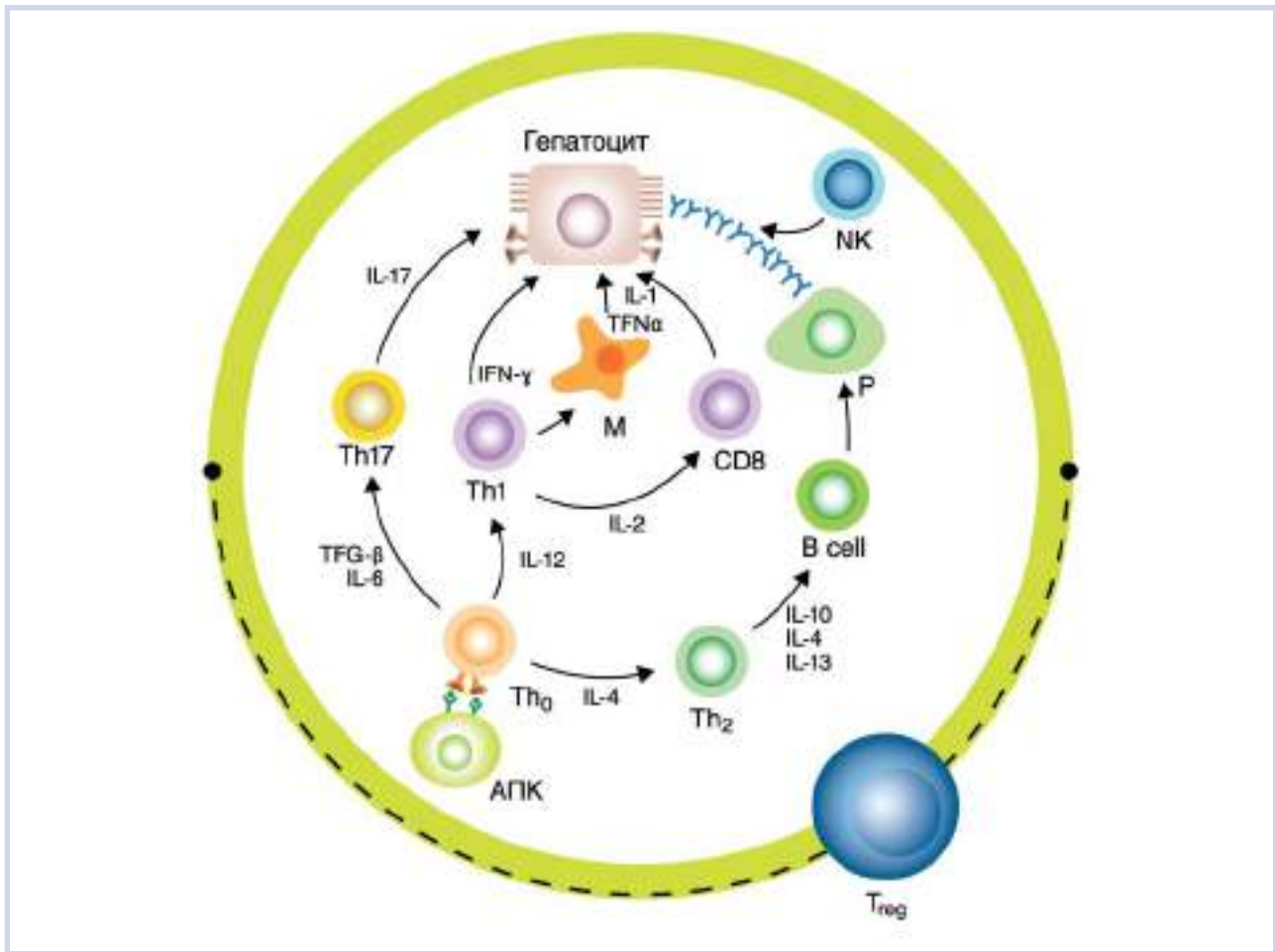


Рис. 1. Патогенез аутоиммунного повреждения печени.

Клиническая, лабораторная и гистологическая картина

Большее сходство с аутоиммунным гепатитом, чем с другими ЛПП

ЛИ АИГ представляет собой вариант ЛПП с лабораторными и гистологическими признаками аутоиммунного повреждения печени. Несмотря на значительную вариабельность клинической картины, лабораторных и гистологических изменений, при определенной настороженности диагноз может быть установлен с высокой степенью достоверности. Часто отмечается длительный латентный период — 3 мес и более. При ЛИ АИГ, вызванном анти-TNF α , средняя его продолжительность составила 13 нед, у 20% из них — более 24 нед [15, 24]. На фоне терапии ипилимумабом дебют лекарственного гепатита обычно отмечается через 3—9 нед; при этом тяжелое поражение печени наблюдают в 2% случаев, с летальным исходом — в 0,2% [14].

В литературе упоминается возможность пролонгации латентного периода до нескольких лет, однако в таких случаях установить причинно-следствен-

ную связь с приемом конкретного препарата весьма затруднительно. Иногда имеются анамнестические указания на то или иное аутоиммунное заболевание, но у большинства больных таковые отсутствуют.

Клинические симптомы включают утомляемость, абдоминальный дискомфорт, преимущественно в правом верхнем квадранте живота, снижение аппетита, тошноту, желтуху (появление последней может запаздывать). В отдельных случаях наблюдается развитие тяжелого холестаза с желтухой, сопровождающейся кожным зудом [15, 24].

При ЛИ АИГ, обусловленном приемом анти-CTLA-4 и анти-PD-1B, как отмечалось при рассмотрении патогенеза, могут отмечаться симптомы поражения кишечника, легких, почек и других органов.

Со стороны клеточного состава крови отклонения отсутствуют либо представлены незначительной цитопенией; отражением цитопении является значительное повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание значительно повышенная активность трансаминаз — в

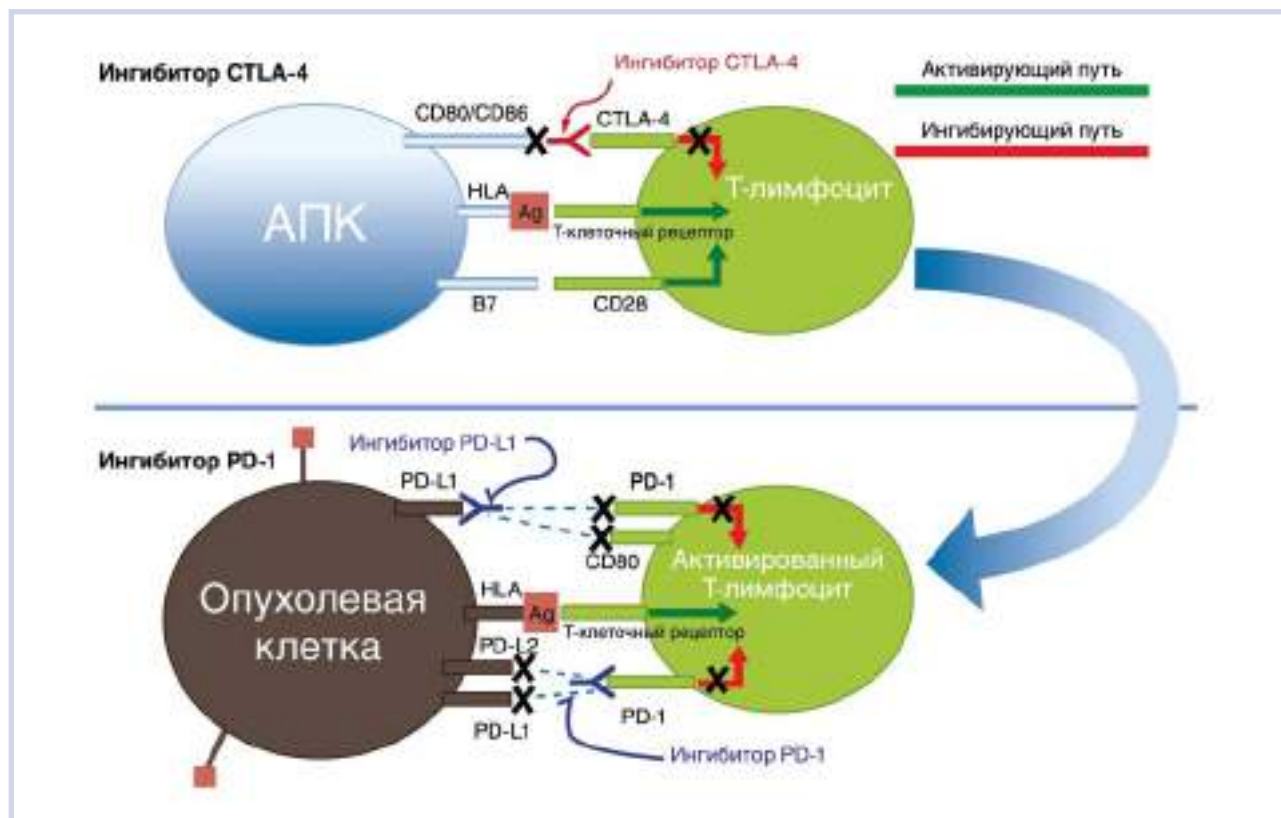


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов «контрольных иммунных точек»: ингибитор CTLA-4 (а); ингибитор PD-1 (б).

APC — АПК (антигенпрезентирующая клетка); T-cell — Т-лимфоцит; TCR — Т-клеточный рецептор; CTLA-4 — ингибитор CTLA-4; PD-1 — ингибитор PD-1; MHC — HLA; Tumor cell — опухолевая клетка; Activated T-cell — активированный Т-лимфоцит.

10—20—50 раз. Соотношение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) может быть как меньше, так и больше 1, причем преобладание активности АСТ нередко коррелирует с тяжестью заболевания [12]. Подъем активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) незначительный или умеренный, за исключением холестатического варианта. Уровень билирубина повышен в 2—10 раз, равномерно за счет обеих фракций или преимущественно за счет прямой. На фоне высокой активности заболевания возможно появление признаков печеночной недостаточности: гипоальбуминемии, гипокоагуляции, в отдельных случаях — энцефалопатии [11–13].

Характерна гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 1,5—2 раза и более, с преимущественным повышением IgG. Спектр аутоантител представлен антинуклеарными (ANA), антигладкомышечными (SMA) антителами к микросомам печени и почек (анти-LKM-1), существенно реже антимитохондриальными (AMA) антителами, как правило, в титрах, достаточных для диагностики АИГ. Иногда определяются неспецифические положительные результаты иммуносерологических реак-

ций, в том числе выявление антител к бактериям (*Escherichia coli*, *Treponema*, *Bacteroides*, *Salmonella*) и вирусам (кори, краснухи, цитомегаловирусу). Последнее обстоятельство может направить диагностический поиск по ложному пути.

Выполнение пункционной биопсии печени целесообразно во всех случаях неясного или сомнительного диагноза. В то же время только по гистологическим признакам, без учета анамнестических данных и клинико-лабораторной картины, дифференцировать ЛИ АИГ от истинного АИГ не представляется возможным. Так, к характерным признакам ЛИ АИГ относятся воспалительные инфильтраты с примесью плазматических клеток, распространяющиеся на перипортальную зону; апоптоз перипортальных гепатоцитов («межуточный гепатит»); макрофаги, содержащие липофусцин, обнаруживаемые как в портальных трактах, так и в центре дольки. В тех случаях, когда биопсия печени выполнялась после начала терапии преднизолоном, такие макрофаги могут быть единственным признаком воспаления.

К частым находкам относятся локализующиеся в портальных и лобулярных зонах эозинофилы, хотя они могут обнаруживаться и при истинном АИГ.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки лекарственно-индуцированного и истинного аутоиммунного гепатита

Признак	ЛИ АИГ	АИГ
Возраст дебюта	Медиана 53,5 года	Бимодальное распределение, 10–20 и 45–60 лет
Связь с приемом лекарств	Типична	Возможна
Аутоантитела	60–70%	90%
HLA DR3 и DR4	Как в общей популяции	Часто
Эозинофилы в воспалительном инфильтрате	Нехарактерны	Часто
Медикаментозная иммуносупрессия	Эффективен короткий курс	Длительная, часто пожизненная

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита и других форм лекарственного поражения печени

Признак	ЛИ АИГ	ЛПП
Возраст дебюта	Медиана 53,5 года	Любой; чаще у пожилых
Инкубационный период	Часто более 3 мес	Различный
Активность АЛТ и АСТ	Высокая	Чаше умеренная
Уровень γ -глобулинов и IgG	Повышен	Нормальный
Гистологическая картина	Ступенчатые некрозы, смешанный воспалительный инфильтрат с эозинофилами и плазматическими клетками	Вариабельная
Поражения других органов	Характерны	Только при иммуноаллергическом варианте
Эффективность преднизолона	Высокая	То же

Пролиферация желчных протоков нередко наблюдается при остром повреждении печени любой этиологии и отражает скорее степень тяжести поражения печеночной паренхимы. Эмпериоплез и розеткообразование более характерны для АИГ, но не исключают лекарственный генез аутоиммунного повреждения [12, 14].

Дифференциальный диагноз

Аутоиммунный гепатит и другие варианты ЛПП

В первую очередь ЛИ АИГ следует дифференцировать от истинного АИГ, что не всегда просто, особенно в случаях отсутствия четкой временной связи между приемом препарата и клинико-лабораторным дебютом. Основные отличия между данными заболеваниями приведены в табл. 1.

Отличия ЛИ АИГ от других вариантов ЛПП в принципе очевидны (табл. 2). Вместе с тем диагностика ЛИ АИГ требует углубленного обследования — оценки гуморального звена иммунитета, биопсии печени и т.д., что доступно не во всех медицинских учреждениях.

Некоторые авторы указывают на необходимость дифференциального диагноза ЛИ АИГ от иммуноаллергического ЛПП. Последнее характеризуется коротким (менее 30 дней) инкубационным периодом, острым дебютом и яркими аллергическими проявлениями: сыпью, зудом, артралгиями, лейкоцитозом, эозинофилией и т.д. Иммуноаллергическая гепатотоксичность сопровождается мультиорганным поражением с вовлечением в процесс суставов, легких, почек и пищеварительного тракта. Примерно у половины пациентов в анамнезе отмечается аллергия на лекарства, пищевые продукты, пыльцу рас-

тений и другие аллергены. Чаще всего иммуноаллергическое ЛПП развивается на пенициллиновые и макролидные антибиотики, барбитураты, сульфониламиды [12].

Гистологическая картина иммуноаллергического ЛПП представлена преимущественно лобулярным и в меньшей степени портальным воспалением. В лимфогистиоцитарных инфильтратах выявляются эозинофилы, местами в виде скоплений. Иногда наблюдаются неказеозные гранулемы. Нередко указанные изменения сопровождаются холестаазом.

После отмены «этиологического препарата» иммуноаллергическое ЛПП, как правило, быстро разрешается. В то же время описаны случаи хронического течения заболевания, в том числе с развитием синдрома «исчезающих желчных протоков» [22]. Повторное назначение аналогичной субстанции после сокращенного инкубационного периода ведет к более выраженной аллергической реакции и более тяжелым поражениям печени [12].

Лечение

Короткий курс иммуносупрессоров эффективен у большинства пациентов

Сам термин «ЛИ АИГ» подразумевает необходимость раннего назначения иммуносупрессивной терапии. Однако подобную тактику поддерживают не все авторы. Наблюдение за естественным течением болезни позволило им прийти к выводу, что у некоторых пациентов отмена «этиологического препарата» может привести к редукции патологических изменений лабораторных показателей без дополнительного вмешательства. В частности, такое развитие событий отмечается во многих случаях ЛИ АИГ,

обусловленного назначением анти-TNF α [24] и анти-CTLA-4 [14]. Более того, после достижения ремиссии в ряде случаев возможен возврат к прерванному курсу [12, 14].

Так, при повышении активности АЛТ до 5—8 ВЛН (поскольку референсные значения в разных лабораториях различаются, превышение верхнего лимита нормы (ВЛН) во столько-то раз позволяет унифицировать степень отклонения) и уровня билирубина до 3—5 ВЛН рекомендуется:

- 1) временно прекратить прием «этиологического препарата»,
- 2) исключить другие причины поражения печени,
- 3) проводить регулярный биохимический мониторинг,
- 4) при улучшении показателей возобновить терапию.

При повышении АЛТ более 8 ВЛН и билирубина более 5 ВЛН:

- 1) отменить «этиологический препарат»,
- 2) назначить преднизолон в дозе 40—60 мг *per os*,
- 3) при рефрактерном течении начать внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг на 1 кг массы тела с повышением до 15 мг/кг.

При отсутствии эффекта от глюкокортикоидов в качестве препаратов резерва рассматривают мофетил микофенолат и ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус [11, 12, 14].

Остается не вполне ясным вопрос скорости снижения доз иммуносупрессоров и сроков их отмены ввиду сохраняющегося риска рецидива ЛАИ АИГ, особенно при возврате к прерванному курсу терапии. В этом аспекте мы считаем целесообразным обратить внимание на возможность назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, урсосан). УДХК, состоящая из гидрофильных желчных кислот, широко применяется при холестатических заболеваниях печени и обладает многообразными механизмами действия [34]. В отношении применения УДХК при ЛАИ АИГ наиболее актуальны ее иммуномодулирующие эффекты, включающие:

- уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах,
- снижение продукции цитокинов Th₁ и Th₂, таких как интерлейкины 1, 2, 4, 6, TNF α , интерферон- γ ,
- подавление синтеза иммуноглобулинов,
- взаимодействие с глюкокортикоидным рецептором.

Особого внимания заслуживает частичный агонизм УДХК к глюкокортикоидному рецептору, что может объяснять ее адьювантный эффект при лечении аутоиммунных болезней [35].

Рекомендуемая доза составляет 13—15 мг/кг массы тела в сутки в три приема. Однако в рандомизирован-

ном контролируемом исследовании М. Kojima и соавт. наблюдалось почти 3-кратное (11,4% против 32,4%) уменьшение частоты гепатотоксических реакций на флутамид при назначении минимальной дозы УДХК 375 мг/сут [36].

Представляют интерес результаты недавнего японского исследования эффективности УДХК при АИГ. УДХК отличается от глюкокортикоидов хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. По данным авторов, монотерапия УДХК приводила к индукции и поддержанию ремиссии у пациентов с подтвержденным диагнозом АИГ и активностью АЛТ не более 200 МЕ/л. У 71% больных из группы монотерапии УДХК была достигнута и поддерживалась нормализация АЛТ [37].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Г., 60 лет, обратилась в отделение гепатологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 10.11.16. При обращении предъявляла жалобы на выраженную слабость, желтушность кожи и склер.

Анамнез: пациентка родилась и проживает в Московской области. Образование высшее педагогическое, в настоящее время пенсионер. Не курит, алкоголь употребляет эпизодически (3—5 раз в год). Наследственность по заболеваниям печени не отягощена. Страдает гипертонической болезнью с 2009 г., на протяжении нескольких лет принимает эналаприл, индапамид, периодически — диклофенак. С июня по сентябрь 2016 г. принимала биологически активные добавки неизвестного состава, привезенные из Кореи. Желтуха и потемнение мочи появились за неделю до обращения в МОНИКИ. В поликлинике по месту жительства проведено предварительное обследование: АЛТ 18 ВЛН, АСТ 20 ВЛН, общий билирубин 11 ВЛН; HbSAg, анти-HCV не обнаружены. УЗИ брюшной полости — умеренная гепатомегалия, внутривенные протоки не расширены.

Status praesens. Состояние средней тяжести. Телосложение астеническое. Рост 167 см, масса тела 57 кг, ИМТ 20,4 кг/м². Кожа и слизистые желтушные. Лимфоузлы не увеличены. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются, АД 135/90 мм рт.ст., пульс 90 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, уплотнена. Селезенка не пальпируется.

При обследовании в клиническом анализе крови: Hb 122 г/л, эритроциты $4,2 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $4,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $171 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 55 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ 987 Ед/л (ВЛН 40 ед/л), АСТ 1004 Ед/л (ВЛН 40 ед/л), ГГТП 88 Ед/л (ВЛН 50 ед/л), ЩФ 280 Ед/л (ВЛН 270 ед/л), общий билирубин 13,2 мг/дл (ВЛН 1,0 мг/дл; непрямой 4,3 мг/дл,

прямой 8,9 мг/дл), общий белок 8,8 г/л, альбумин 4,0 г/л, креатинин 0,9 мг/дл. Протромбиновый индекс 101%, МНО 0,96. Электрофорез белка: альбумин 40,1 отн.%, глобулины: α_1 4,6 отн.%, α_2 8,3% отн.%, β 10,0% отн.%, γ 37,0 отн.%. Иммуноглобулины: IgA 288 мг%, IgM 135 мг%, IgG 2850 мг%. Маркеры вирусных гепатитов (анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, HBsAg, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, HDV РНК), RW, анти-ВИЧ отрицательные. Аутоантитела: ANA 1:640, анти-SMA 1:160, анти-LKM-1 1:40; анти-SLA, AMA, антинейтрофильные антитела не определялись или были ниже диагностического титра.

При УЗИ брюшной полости отмечены незначительная гепатомегалия (правая доля 157 мм, левая 69 мм), диффузные изменения печени; размеры селезенки, диаметр воротной и селезеночной вены в норме.

С учетом анамнеза и лабораторных данных предположен диагноз: ЛИ АИГ вследствие приема биологически активных добавок неуточненного состава. Вместе с тем на тот момент нельзя было исключить также дебют аутоиммунного гепатита 1-го типа. От госпитализации пациентка отказалась.

14.11.16 начата терапия преднизолоном в дозе 40 мг/д *per os* и урсосаном 750 мг/день 21.11.16 в контрольном анализе крови отмечена положительная динамика биохимических показателей: АЛТ 322 Ед/л, АСТ до 299 Ед/л, общий билирубин до 7,9 мг%. 29.11.16 при очередном визите — АЛТ 35 Ед/л, АСТ 29 Ед/л, билирубин 0,9 мг%, γ -глобулины 18 отн%. Доза преднизолона снижена до 20 мг/день, затем до 10 мг/день с последующей отменой; прием урсосана продлен до 4 нед. Редукция дозирования и последующая отмена препаратов не повлияла на ключевые

биохимические параметры. При контрольном визите 11.01.17: АЛТ 27 Ед/л, АСТ 28 Ед/л, билирубин 0,8 мг%, γ -глобулины 16,8 отн%.

Заключение

ЛИ АИГ представляет собой один из наиболее тяжелых вариантов ЛПП с потенциально неблагоприятным прогнозом при естественном течении. Тем не менее при своевременном распознавании и отмене «этиологического препарата» ЛИ АИГ может редуцировать даже без лечения. Необходимо принимать во внимание прогнозируемый рост числа случаев данного типа ЛПП ввиду расширения сферы применения иммунобиологических препаратов в медицине. Сложность выбора оптимальной тактики ведения определяется в первую очередь необходимостью дифференциального диагноза с истинным АИГ, что не всегда возможно до получения результатов иммуносупрессивной терапии. Таким образом, если в случаях с умеренной биохимической активностью может быть избрана выжидательная тактика, то при выраженных клинико-лабораторных проявлениях и/или прогрессирующем течении заболевания целесообразно назначение преднизолона в средних терапевтических дозировках. В отличие от истинного АИГ, требующего длительного, часто пожизненного приема иммуносупрессоров, при ЛИ АИГ 2—4-недельный курс обычно ведет к полному разрешению патологических проявлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Popper H, Rubin E, Cardiol D. Drug-induced liver disease: a penalty for progress. *Arch Intern Med.* 1965;115:128-136. doi:10.1001/archinte.1965.03860140008003
- Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana RJ. Drug-induced liver in the USA: a report of 899 instances assessed prospectively. *Gastroenterology.* 2015;148:1340-1352. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.006
- Giordano CM. Clinical manifestations and treatment of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17:565-573. doi:10.1016/j.cld.2013.07.003
- Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144:1419-1425. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1363-1369. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Suk KT, Kim DJ, Kim CH. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1380-1387. doi:10.1038/ajg.2012.138
- Navarro VJ, Barnhart HX, Bonkovsky HL. The rising burden of herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the USA. *Hepatology.* 2013;58:264A. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.030
- Hayashi PH, Barnhart HX, Fontana RJ. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Liver Int.* 2015;35:1623-1632. doi:10.3390/ijms17020201
- Vuppalanchi R, Gotur R, Reddy KR. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1550-1555. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.016
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K. Incidence of drug-induced injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002;36:451-455. doi:10.1053/jhep.2002.34857

11. Li CM, Zhang JY, Tang YY, Mao YM. Research advances in drug-induced autoimmune hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24(11):874-876.
doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.11.016
12. deLemos AS, Foureau DM, Jackobs C. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):194-204.
doi:10.1055/s-0034-1375959
13. Stine JG, Northup PG. Autoimmune-like drug-induced liver injury: a review and update for the clinician. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;21:1-11.
doi:10.1080/17425255.2016.1211110
14. Cheng R, Cooper A, Kench J et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(4):657-666.
doi:10.1111/jgh.12888
15. Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):602-608.
doi:10.1016/j.cgh.2014.07.062
16. Girard JP, Haenni B, Bergoz R. Lupoid hepatitis following administration of penicillin. Case report and immunological studies. *Helv Med Acta*. 1967;34(1):23-35. PMID: 4873914
17. Russell RI, Allan JG, Patrick R. Active chronic hepatitis after chlorpromazine ingestion. *Br Med J*. 1973;1(5854):655-656. PMID: PMC1588614
18. Zhao SX, Zhang YG, Tan PF. Clinical features of drug-induced autoimmune hepatitis and drug-induced liver injury: a comparative analysis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24(4):302-306.
doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.04.012
19. Salvado M, Vargas V, Vidal M. Autoimmune-like hepatitis during masitinib therapy in an amyotrophic lateral sclerosis patient. *World J Gastroenterol*. 2015;8:10475-10479.
doi:10.3748/wjg.v21.i36.10475
20. Kuzu UB, Öztaş E, Turhan N. Clinical and histological features of idiosyncratic liver injury: dilemma in diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2016;46(4):277-291.
doi:10.1111/hepr.12530
21. Alla V, Abraham J, Siddiqui J. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(80):757-761. PMID: 16940892
22. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):103-112.
doi:10.1016/j.cgh.2016.05.043
23. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017;37(2):173-178.
doi:10.1111/liv.13308
24. Chabril M, Bonkovsky HL, Kum C. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):558-564.
doi:10.1016/j.cgh.2012.12.025
25. deJong HJ, Tervaert JW, Saldi SR Association between statin use and lupus-like syndrome using spontaneous reports. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):373-381.
doi:10.1016/j.semarthrit.2011.06.002
26. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. *Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста*. 2-е изд. М.: Изд. дом М-Вести; 2011.
27. Andrade RJ, Agúndez JA, Lucena MI. Pharmacogenomics of drug induced liver injury. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):956-970.
28. Urban TJ, Shen Y, Stolz A, Chalasani N, Fontana RJ, Rochon J, Ge D, Shianna KV, Daly AK, Lucena MI, Nelson MR, Molokhia M, Aithal GP, Floratos A, Pe'er I, Serrano J, Bonkovsky H, Davern TJ, Lee WM, Navarro VJ, Talwalkar JA, Goldstein DB, Watkins PB. Drug Induced Liver Injury Network; DILIGEN; EUDRAGENE; Spanish DILI Registry; International Serious Adverse Events Consortium. Limited contribution of common genetic variants to risk for liver injury due to a variety of drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):784-795.
doi:10.1097/FPC.0b013e3283589a76
29. Urban TJ, Daly AK, Aithal GP. Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future. *Semin Liver Dis*. 2014;34:123-133.
doi:10.1055/s-0034-1375954
30. Benjamin D Cosgrove, Leonidas G Alexopoulos, Ta-chun Hang, Bart S Hendriks, Peter K Sorger, Linda G Griffithabc, Douglas A Lauffenburger. Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation. *Mol Biosyst*. 2010;6:1195-1206.
doi:10.1039/B926287C
31. Kochar R, Fallon M. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis: what is the gold standard? *Hepatology*. 2010; 51:350-351.
doi:10.1002/hep.23446
32. Liberal R, Grant CR, Ma Y, Csizmadia E. CD39 mediated regulation of Th17-cell effector function is impaired in juvenile autoimmune liver disease. *J Autoimmun*. 2016; 72:102-112.
doi:10.1016/j.jaut.2016.05.005
33. Cheng F, Loscalzo J. Autoimmune cardiotoxicity of cancer Immunotherapy. *Trends Immunol*. 2016 Dec 2. pii: S1471-4906(16)30203-4.
doi:10.1016/j.it.2016.11.007
34. Denise MH. Use of Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of cholestatic liver diseases. *US Gastroenterology review*. 2007;46-49.
35. Solá S, Amaral J, Castro RE, Ramalho R, Borrhalho P, Kren B, Tanaka H, Steer C, Rodrigue C. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGFbeta1-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2005;42:925-934.
doi:10.1002/hep.20870
36. Kojima M, Kamoi K, Ukimura O. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study. *Int J Urol*. 2002;9:42-46.
doi:10.1046/Дж.1442-042.2002.00412.x
37. Yuichi Torisu, Masanori Nakano, Keiko Takano, Ryo Nakagawa, Chisato Saeki, Atsushi Hokari, Tomohisa Ishikawa, Masayuki Saruta, and Mikio Zeniya. Clinical usefulness of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *World J Hepatol*. 2017;9(1):57-63
doi:10.4254/wjh.v9.i1.57

Поступила 10.03.2017



Н.Е. Чернеховская (к 70-летию со дня рождения)

20 марта 2017 г. исполнилось 70 лет Наталье Евгеньевне Чернеховской, доктору медицинских наук, профессору, заведующей учебной частью кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Н.Е. Чернеховская родилась в Москве, окончила школу с золотой медалью и поступила в 1-й ММИ им. И.М. Сеченова. После окончания института в 1971 г. поступила в клиническую ординатуру по хирургии на базе больницы им. С.П. Боткина, где проходила обучение под руководством проф. И.Б. Розанова. В 1973 г. Наталья Евгеньевна продолжила работу во вновь созданном эндоскопическом отделении больницы им. С.П. Боткина, где за короткое время освоила все основные методы эндоскопической диагностики и лечения, а в 1976 г. была зачислена ассистентом по эндоскопии на 1-ю кафедру хирургии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ, в настоящее время РМАПО), которую возглавлял проф. И.Б. Розанов. В 1985 г. в ЦОЛИУВ была создана первая в стране кафедра эндоскопии, на которой Н.Е. Чернеховская работает с момента ее основания и до настоящего времени.

Основные научные исследования Н.Е. Чернеховской относятся к диагностике и лечению заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Результаты многолетнего труда, ставшего делом всей профессиональной медицинской, педагогической и научной жизни Натальи Евгеньевны, нашли свое отражение в кандидатской диссертации на тему «Диагностическая и лечебная лапароскопия у больных механической желтухой» (1979 г.), докторской диссертации «Деформирующий бронхит: эндоскопические методы в комплекс-

ной диагностике и лечении» (1995), а также в 35 монографиях, 11 патентах и более чем в 600 научных работах. Под научным руководством Натальи Евгеньевны защищены 26 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Наталья Евгеньевна Чернеховская — почитаемый в профессиональных и научных кругах врач, ученый, педагог, обладающий большим жизненным опытом, широким кругозором, прогрессивным мышлением и удивительной работоспособностью. Перечисление всех точек реального приложения Натальей Евгеньевной ее умений, знаний и опыта не способно в полной мере отобразить истинный масштаб ее личности и таланта, а сочетание всех этих качеств способствует обеспечению высокого содержательного и образовательного уровня учебных программ кафедры эндоскопии РМАПО Минздрава России, бессменным заведующим учебной частью которой она является.

Благодаря своим человеческим и деловым качествам Наталья Евгеньевна пользуется заслуженным авторитетом и уважением коллег, слушателей, пациентов. Простое перечисление достижений профессора Н.Е. Чернеховской, продолжателя врачебной династии, не исчерпывает представлений о ней как о враче, ученом, личности. Наталья Евгеньевна удивительно добрый, теплый, дружелюбный, отзывчивый человек, готовый всегда прийти на помощь.

Друзья, коллеги и многочисленные ученики от души поздравляют Наталью Евгеньевну с юбилеем, желают ей доброго здоровья, долгих лет жизни, личных удач и новых достижений на профессиональном, научном и педагогическом поприщах, дальнейшей плодотворной деятельности на ниве охраны здоровья населения страны, подготовки квалифицированных медицинских и научных кадров.

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 криков, 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.

Упомянутые 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 загрузки 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 AMA. 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 выгрузки 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 podkhody k diagnostike i lecheniyu. М.: 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 AMA (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: Gottlib IH, Hammen CL, eds. <i>Handbook of Depression</i> . New York, NY: Guilford Press; 2002:541-553.
Материалы конференции (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. Газаян 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; OmniSonics 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	Полужтков 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 статьей 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 выступления, консультации, подарки, финансирование поездок, средства на исследование.

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 сообщить 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