

MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2018, VOLUME 3, N 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
MEDICINE:
THEORY AND PRACTICE
МЕДИЦИНА:
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский госу-
дарственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее
страны»

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи, информа-
ционных технологий и массовых коммуни-
каций (РОСКОМНАДЗОР)

ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55;
e-mail: annashapovalova@yandex.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
annashapovalova@yandex.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: annashapovalova@yandex.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 3,25.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минз-
драва России.

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 285. Подписано в печать 20.11.2018.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письмен-
ного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and
practice / Медицина: теория и практика»
обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор В.С. Василенко V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный секретарь Executive secretary

К. м. н., доцент А.Б. Шаповалова A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор Г.Б. Федосеев G.B. Fedoseev, Corresponding Members
of the RAS, Prof., MD, PhD (V. Novgorod)

Д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, Prof., PhD

Д. м. н., профессор И.Н. Антонова I.N. Antonova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Г.О. Багатурия G.O. Bagaturija, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.В. Гостимский F.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Э.В. Земцовский E.V. Zemtovskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Ю.Р. Ковалев Yu.P. Kovalev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор М.П. Королев M.P. Korolev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Н.Ю. Коханенко N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Л.И. Левина L.I. Levina, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор П.Г. Назаров P.G. Nazarov, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.Ф. Романчишен A.F. Romanchishen, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор М.Л. Чухловина M.L. Chuhlovina, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Л.В. Щеглова L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.Н. Шишкин A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Е.В. Эсауленко E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор В.В. Яковлев V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD

2018, ТОМ 3, № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>М.К. Керимов, Н.Ю. Коханенко, А.Л. Луговой, С.А. Данилов, В.А. Сериков</i>	
Эндовидеохирургия в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами.....3	
<i>Н.Я. Дзеранова, Е.Ю. Кудряшова, А.В. Никитина, В.А. Исаков</i>	
Макроглобулинемия Вальденстрема: диагностика в клинической практике..... 10	
<i>Ю.Д. Костина, К.В. Павелец</i>	
Диагностика и лечение рака поджелудочной железы современное состояние проблемы..... 16	
<i>К.В. Павелец, Д.В. Гацко, Д.С. Русанов</i>	
Современный подход к лечению холедохолитиаза.....27	
<i>Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский</i>	
Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы.....34	

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов..... 46	
-----------------------------	--

ORIGINAL PAPERS

<i>M.K. Kerimov, N.Y. Kokhanenko, A.L. Lugovoy, S.A. Danilov, V.A. Serikov</i>	
Endovideosurgery in the treatment of perforative gastroduodenal ulcer3	
<i>N.YA. Dzeranova, E.YU. Kudryashova, A.V. Nikitina, V.A. Isakov</i>	
Waldenström macroglobulinemia: diagnostics in clinical practice..... 10	
<i>J.D. Kostina, K.V. Pavelets</i>	
Diagnosis and treatment of pancreatic cancer the current state of the problem 16	
<i>K.V. Pavelets, D.V. Gacko, D.S. Rusanov</i>	
Modern approach in the treatment of choledocholithiasis.....27	
<i>E.V. Timofeev, E.V. Zemtsovsky</i>	
Inherited connective tissue disorders: current state of the problem34	

INFORMATION

Rules for authors 46	
----------------------------	--

ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРФОРАТИВНЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

© Мусабек Керимович Керимов, Николай Юрьевич Коханенко, Андрей Львович Луговой,
Сергей Александрович Данилов, Валерий Александрович Сериков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Контактная информация: Николай Юрьевич Коханенко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А. А. Русанова. E-mail: kohanenko@list.ru

Резюме. В мире язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) страдает от 3 до 15% взрослого населения. Одним из грозных осложнений этого заболевания является перфорация язв. Частота развития перфоративных гастродуоденальных язв (ПГДЯ) составляет 7–15% от общего числа больных ЯБ, летальность варьирует от 3,3% до 17,5%. В настоящее время наиболее распространенной операцией является ушивание перфоративного отверстия с последующей комплексной противоязвенной терапией. В последние годы широкое применение находит лапароскопический метод ушивания, который обладает рядом преимуществ перед традиционной операцией. Целью работы является улучшение результатов хирургического лечения больных с ПГДЯ. Работа основана на ретроспективном анализе историй болезни 168 больных с перфоративными язвами, проходивших лечение на базах кафедры факультетской хирургии им. проф. А. А. Русанова. Диагноз устанавливали, используя общепринятую комплексную диагностическую программу. Из специальных методов исследования применялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) и диагностическая лапароскопия, оценена их роль в диагностическом процессе. Все больные были разделены на две группы. Основная включала 61 (36,3%) пациента, которым было выполнено эндовидеохирургическое вмешательство, контрольная — 107 (63,7%) пациентов, после традиционного ушивания перфоративной язвы. Конверсия на лапаротомию потребовалась у 7 (4,2%) больных. Летальных исходов после лапароскопического ушивания не было. Смертность в контрольной группе составила 10,1% (17 больных). Результаты работы показали, что лапароскопический метод ушивания сопровождается менее выраженным болевым синдромом, ранней активизацией больного, снижением количества послеоперационных осложнений, летальности и длительности госпитализации.

Ключевые слова: перфоративная язва, язвенная болезнь, лапароскопическое ушивание, шкала Воеу.

ENDOVIDEOSURGERY IN THE TREATMENT OF PERFORATIVE GASTRODUODENAL ULCER

© Musabek K. Kerimov, Nikolay Y. Kokhanenko, Andrey L. Lugovoy, Sergey A. Danilov,
Valeriy A. Serikov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskay str., 2.

Contact Information: Nikolay Y Kokhanenko — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor A. A. Rusanov Sankt-Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kohanenko@list.ru

Abstract. In the world of peptic ulcers, 3 to 15% of the total adult population suffers from this illness. Ulcer perforation is the severe complication. The frequency of perforated gastroduodenal ulcers (PGDU) is 7–15% of the total number of patients with this condition. Mortality varies from 3.3% to 17.5%. Currently, the most common operation is suturing the perforated cavity with subsequent antiulcer therapy. In recent years, the laparoscopic method for suturing has become widely used, which has several advantages over traditional operations. The aim of this study is to improve the results of surgical treatment of patients with PGDU. The work is based on retrospective analysis of case studies of 168 patients with perforative ulcers who were treated at the Department of Faculty Surgery. prof. A. A. Rusanov. The diagnosis was established using the generally accepted comprehensive diagnostic program. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) and diagnostic laparoscopy were used in the diagnostic process of evaluation. All patients were divided into two groups. The main group included 61 (36.3%) patients who underwent endoscopic surgical intervention, control — 107 (63.7%) patients, after traditional suturing of perforated ulcers. Conversion to laparotomy was required in 7 (4.2%) patients — there were no fatal outcomes after laparoscopic suturing. Mortality in the control group was 10.1% (17 patients). The results showed that the laparoscopic method of suturing is accompanied by a less pronounced pain syndrome, activation of the patient, and a decrease in the number of postoperative complications, mortality, and length of hospitalization.

Key words: perforated ulcer, peptic ulcer, laparoscopic suturing, scale Boey.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, продолжает занимать одно из ведущих положений в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта [10].

Согласно зарубежной и отечественной статистике, в мире ЯБ страдает от 3 до 15% взрослого населения [6]. Успехи фармакотерапии не принесли ожидавшегося сокращения осложненных форм ЯБ, а по данным некоторых авторов, даже стали наблюдаться в 1,5–2 раза чаще [2, 19].

Одним из наиболее грозных и опасных осложнений язвенной болезни желудка и ДПК является перфорация язв.

По данным литературы, частота развития ПГДЯ остается стабильно высокой и составляет 7–15% от общего числа больных ЯБ, при этом у 10–25% перфорация сочетается с кровотечением и/или пилоробульбарным стенозом [14, 18]. Летальность варьирует от 3,3% до 17,5% и не имеет тенденции к снижению за последнее десятилетие [18, 24].

Несмотря на большое количество работ, посвященных ПГДЯ, вопрос выбора объема операции не утратил своей актуальности и в настоящее время [1, 22].

В разные периоды приоритеты отдавались ушиванию язвы, гастрозентеростомии, резекции желудка, различным вариантам ваготомии с пилоропластикой, однако ближайшие и

отдаленные результаты их были не однозначными [2].

В настоящее время ушивание прободной язвы остается основным видом оперативного вмешательства, которая позволяет спасти жизнь больному [5, 8, 23].

Появление высокоселективных противоязвенных препаратов с доказанной способностью ускорять репаративные процессы при ЯБ, позволили уменьшить количество рецидивов после ушивания с 30–50% до 3,8–9%, что наряду с технической простотой, доступностью хирургам разной квалификации и надежностью, является важным преимуществом в ургентной хирургии [3, 4, 12]. Однако традиционная операция сопряжена с отрицательными последствиями широкой лапаротомии. К ним относятся: выраженный болевой синдром, нагноение послеоперационной раны, эвентрация, образование вентральных грыж, лигатурных свищей, развитие спаечного процесса в брюшной полости [11].

В конце минувшего столетия в лечение данного осложнения язвенной болезни был внедрен лапароскопический доступ, который вскоре получил широкое распространение [9, 13]. Большинство исследований отмечают малую травматичность вмешательства, менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде [16, 20]. Данные литературы указывают, что до 86–100% перфоративных язв можно устранить лапароскопическим способом, что указывает на высокую доступность этого метода лечения [17, 15].

Несмотря на явные преимущества, лапароскопическое ушивание имеет ряд недостатков,

которые ограничивают ее повсеместное применение при перфоративных язвах. Многие исследователи отмечают более высокий уровень несостоятельности швов, удлинение времени оперативного вмешательства, частое развитие интраабдоминальных абсцессов, необходимость подбора пациентов, которым будет возможно выполнить лапароскопическое вмешательство [24,25].

Анализ литературы показал, что не существует единства взглядов по поводу показаний и противопоказаний к лапароскопическому ушиванию, критериев отбора пациентов для данной операции, что и определяет актуальность этой темы и в настоящее время.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты хирургического лечения больных с ПГДЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен ретроспективный анализ 168 больных с ПГДЯ, проходивших лечение на базах кафедры факультетской хирургии им. проф. А. А. Русанова с 2015 по 2017 гг. Среди всех пациентов мужчин было 139 (84,0%), женщин — 27 (16,0%). Возраст больных на момент обследования и лечения колебался от 18 до 101 года. Средний возраст пациентов составил 43 года. Большая часть (83,3%) представлена больными молодого и среднего возраста (по ВОЗ).

В первые 6 часов от момента перфорации поступило 124 (73,8%) пациента, в интервале 6–24 часа — 27 (16,1%), после 24 часов — 17 (10,1%) пациентов.

Перфоративная язва локализовалась в теле желудка в 12 (7,2%) случаях, в области выходного отдела — в 82 (48,8%), в ДПК — в 74 (44,0%) случаях.

Диагноз устанавливали, используя общепринятую комплексную диагностическую программу. Для дифференциальной диагностики при неясной клинической картине, проводилась ФГДС и лапароскопия.

Все больные были разделены на две группы. Основная группа включала 61 (36,3%) пациента, которым было выполнено эндовидеохирургическое вмешательство. Контрольная группа состояла из 107 (63,7%) пациентов, подвергшихся традиционному ушиванию перфоративной язвы. Достоверных статистических различий в исследуемых группах по полу и возрасту не было.

Для оценки риска послеоперационной летальности использовалась прогностическая шкала J. Voeu, основанная на трех критериях: шок при поступлении, длительность заболевания более 24 часов, выраженность сопутствующей патологии (ASA III–V).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В большинстве случаев диагностика перфоративной язвы не представляла больших трудностей. Диагностические ошибки в основном наблюдались на догоспитальном этапе. Только у 40 (24,0%) пациентов диагноз при поступлении соответствовал окончательному. При расспросе язвенный анамнез был выявлен у 47 (30,0%) пациентов, клиника перфорации — у 138 (82,0%). Нехарактерная клиническая картина была обусловлена атипичной перфорацией у 4 (2,4%) больных и поздними сроками госпитализации у 26 (15,5%) пациентов.

Всем больным была выполнена обзорная рентгенография брюшной полости. Свободный газ под куполом диафрагмы был выявлен в 128 (76,0%) случаях, что явилось достоверным признаком перфорации полого органа и показанием к экстренной операции. При отсутствии свободного газа и неясном диагнозе 69 (41,1%) больным мы выполнили ФГДС, что позволило обнаружить перфорацию у 67 (40,0%) больных, у 1 (0,6%) — перфорация сочеталась с состоявшимся кровотечением из язвы, «зеркальные» язвы выявлены у 7 (4,1%) больных, у 4 (2,4%) — язва локализовалась на задней стенке тела желудка. Эндоскопическое установление локализации язвы, размера перфорации, наличия сопутствующих осложнений язвенной болезни, определяло впоследствии методику вмешательства.

Диагностическая лапароскопия была выполнена 61 (36,3%) больному (основная группа), в том числе 2 (1,2%) пациентам, у которых неинвазивные методы оказались неинформативными. В ходе лапароскопии проводилась ревизия брюшной полости, идентифицировалась зона перфорации, определялся характер перитонита и возможность эндовидеохирургического ушивания. Диагностическая лапароскопия позволила подтвердить диагноз во всех случаях.

Данные из таблицы 1 демонстрируют высокую диагностическую эффективность ФГДС и лапароскопии.

Осложнений во время проведения данных процедур не было, что указывает на возмож-

Таблица 1

Диагностическая ценность инструментальных методов исследования

Методы исследования	Количество больных	Признаки перфорации
Обзорная рентгенография брюшной полости	168 (100%)	128 (76,2%)
ФГДС	69 (100%)	67 (97,1%)
Диагностическая лапароскопия	61 (100%)	61 (100%)

ность безопасного применения в условиях ургентной хирургии.

Следует подчеркнуть, что в ряде случаев диаметр перфорации и периульцерозной инфильтрации при эндоскопическом исследовании на 5–7 мм был больше, чем со стороны серозной оболочки, что необходимо учитывать при ушивании перфоративной язвы. Размер перфорации в большинстве наблюдений (97,6%) не превышал 10 мм.

Все больные были оперированы в течение 1,0–1,5 часов с момента поступления, после проведения необходимых диагностических исследований.

Одним из главных аргументов, склоняющих хирургов к простому ушиванию прободной язвы является перитонит. Во время интраоперационной ревизии брюшной полости, выполненной как открытым, так и лапароскопическим способом, был выявлен распространенный серозно-фибринозный перитонит у 131 (78%) больного, гнойный — у 25 (15%), местный — у 12 (7%) пациентов. Мы считаем, что противопоказанием к лапароскопическому шву является распространенный гнойный перитонит с большим количеством выпота (более 1,0 литра) и парезом кишечника, препятствующие детальной визуализации и адекватной санации брюшной полости. Следует подчеркнуть, что при бактериологическом исследовании перитонеального экссудата, роста микрофлоры не наблюдалось, когда длительность заболевания не превышала 24 часов. В положительных посевах преобладала смешанная кишечная бактериальная флора и грибы рода *Candida*.

Лапароскопическое ушивание было осуществлено 61 (36,3%) больному, у 7 (4,2%) потребовалась конверсия на лапаротомию. Причиной конверсии был распространенный гнойный перитонит у 4 (2,3%) больных, грубый спаечный процесс после ранее перенесенных операций — у 3 (1,8%) пациентов. Диагностический этап лапароскопии не превышал 20 ми-

нут, что не отразилось на состоянии больного во время операции и в послеоперационном периоде. В 54 (32,1%) случаях выполнено ушивание перфоративного отверстия с формированием интракорпорального шва.

Средняя продолжительность операции в основной группе составила $63 \pm 8,5$ мин, а в контрольной группе $56 \pm 5,5$ мин. Следует отметить, что удлинение времени в лапароскопической группе связано с освоением данной методики на начальном этапе. В дальнейшем, после прохождения кривой обучения, средняя продолжительность операции снизилась до 46 ± 12 мин, что сопоставимо с открытой операцией.

В послеоперационном периоде осложнения чаще встречались в контрольной группе (таблица 2). У 1 (0,6%) больного на 3-е сутки после лапароскопического вмешательства возникла несостоятельность швов, что потребовало лапаротомии и ушивания возникшего дефекта.

В целом ранний послеоперационный период после лапароскопического вмешательства протекал более благоприятно. Больные активизировались на 1–2 сутки после операции, потребность в наркотических анальгетиках у них была значительно ниже, прием пищи возобновлялся в более ранние сроки, по сравнению с контрольной группой.

Длительность стационарного лечения в основной группе составляла 5 дней (максимально

Таблица 2

Структура послеоперационных осложнений

Осложнения	Основная группа (n=61)	Контрольная группа (n=107)
Несостоятельность швов	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Нагноение п/о раны	1 (0,6%)	3 (1,8%)
Эвентрация	—	1 (0,6%)
Кровотечение из язвы	—	2 (1,2%)
Пневмония	—	4 (2,4%)
ТЭЛА	—	2 (1,2%)
Панкреонекроз	—	1 (0,6%)
Перфорация острой язвы сигмовидной кишки	—	1 (0,6%)
Поддиафрагмальный абсцесс	—	1 (0,6%)

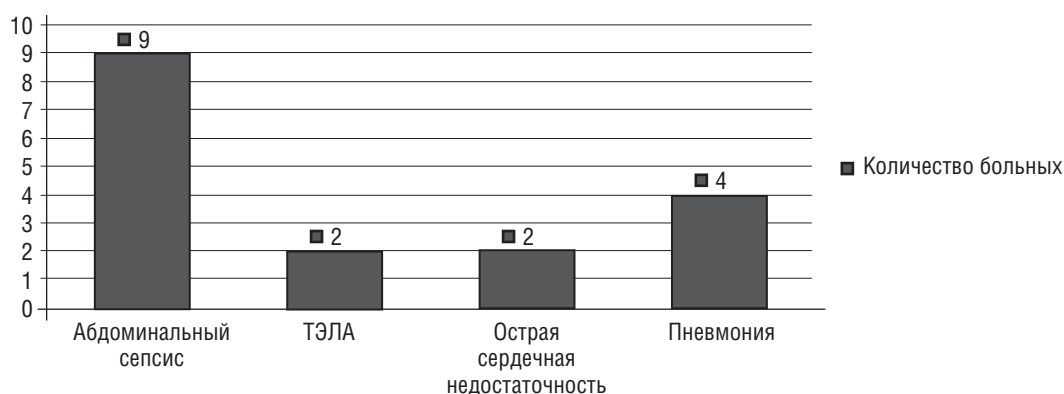


Рис. 1. Структура послеоперационной летальности (n=17)

9 суток). В группе сравнения этот показатель составил 10 дней (максимально 60 суток).

Летальных исходов после лапароскопического ушивания не было. Смертность в контрольной группе составила 10,1% (17 больных). Все больные поступали в тяжелом состоянии, что было обусловлено поздней госпитализацией, распространенным перитонитом и коморбидным фоном. Причины летальности представлены на рисунке 1.

Иностранные авторы широко используют прогностическую шкалу Воеу для оценки риска летальности при перфоративных язвах. Было отмечено, что у пациентов с баллами 0, 1, 2 и 3 по шкале Воеу смертность составляла 0, 10, 45,5 и 100%, соответственно [21].

Ретроспективное распределение больных по шкале Воеу представлено в таблице 3, из которой следует, что у всех 15 (9,0%) пациентов с 3 баллами, смертность совпала с прогнозируемой. Эти результаты отражают высокую чувствительность данной системы и определяют необходимость ее внедрения в клиническую практику. Кроме того, некоторые авторы используют эту шкалу для планирования эндовидеохирургического вмешательства. Было установлено, что лапароскопическое ушивание безопасно у больных с баллами по системе Воеу 0 и 1. Пациенты с суммой баллов 2 и 3 ассоциируются с высокой частотой осложнений и смертности, независимо от вида выполненной операции [24]. Данные в таблице 3 демонстрируют, что баллы 0–1 в основной группе имели 58 (35,4%) больных, в контрольной — 85 (50,6%). Анализ историй болезни и данные шкалы Воеу показывают, что применение эндовидеохирургии было возможно у большего количества больных.

На основании выполненной работы определены диагностические критерии отбора паци-

Таблица 3

Распределение больных по шкале Воеу

Баллы Воеу	Основная группа (n=61)	Летальность в основной группе	Контрольная группа (n=107)	Летальность в контрольной группе
0	46 (27,4%)	—	15 (9,0%)	—
1	12 (7,1%)	—	70 (41,6%)	—
2	3 (1,7%)	—	7 (4,2%)	2 (1,2%)
3	—	—	15 (9,0%)	15 (9,0%)

ентов для лапароскопического ушивания, к которым относятся:

1. Баллы по шкале Воеу в пределах 0–1;
2. Отсутствие сочетанных осложнений ЯБ по данным эндоскопического исследования;
3. Исключение распространенного гнойного перитонита и выраженного пареза кишечника при диагностической лапароскопии.

Таким образом, применение лапароскопического метода ушивания позволяет улучшить результаты хирургического лечения ПГДЯ, путем снижения количества послеоперационных осложнений, смертности, длительности госпитализации и ускорения социально-трудовой реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное применение обзорной рентгенографии, ФГДС и лапароскопии позволяет в 100% случаях диагностировать ПГДЯ.
2. Применение прогностической шкалы Воеу позволяет оценить риск летальности и определить рациональный выбор объема операции.
3. Всем больным показано выполнение ФГДС для уточнения локализации язвы, диаме-

тра перфорации и язвенного инфильтрата, исключения сочетанных осложнений ЯБ.

4. При отсутствии сочетанных осложнений ЯБ, всем больным следует выполнить диагностическую лапароскопию, которая позволяет оценить расположение и размер перфоративного отверстия, распространенность перитонита и пареза кишечника

5. Лапароскопический метод ушивания является операцией выбора при соблюдении критериев отбора пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вачев А. Н., Адыширин-Заде Э. Э., Фролова Е. В. Возможно ли расширение показаний к первично-радикальным операциям при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; № 2: 43–47.
2. Гостищев В. К., Евсеев М. А., Головин Р. А. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. Хирургия им. Н. И. Пирогова. 2009; № 3: 10–16.
3. Евсеев М. А. Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии. М.: ООО ИИЦ «КВАНТ»; 2009: 173.
4. Евсеев М. А., Ивахов Г. Б., Головин Р. А. Стратегия антисекреторной терапии у больных с кровоточащими и перфоративными гастродуоденальными язвами. Хирургия. 2009; № 3: 46–52.
5. Ермолов А. С., Ярцев П. А., Кирсанов И. И. Видеолaparоскопия в лечении пациентов с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Съезд хирургов юга России. Астрахань: Сб. мат; 2013: 31.
6. Исаков В. А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*. Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. 2012; Вып. 2: 4–23.
7. Курбанов Ф. С., Балогланов Д. А., Сушко А. Н. и др. Операции минимального объема в хирургическом лечении перфоративных язв двенадцатиперстной кишки. Хирургия. 2011; № 3: 44–49.
8. Луцевич О. Э., Галямов Э. А., Толстых М. П. и др. Настоящее и перспективы лапароскопической хирургии в экстренной хирургии. Тезисы докладов III конгресса московских хирургов: «Неотложная и специализированная помощь». М.; 2009: 47–48.
9. Маев И. В., Самсонов А. А. Язвенная болезнь. М.: Миклош; 2009: 428.
10. Пахомова Г. В., Гуляев А. А., Ярцев П. А. Видеолaparоскопия при прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Эндоскопическая хирургия. 2010; № 1: 8–12.
11. Сажин В. П., Юрищев В. А., Климов Д. Е. Лечение перфоративных гастродуоденальных язв. Эндоскопическая хирургия. 2009; № 1: 62–63.
12. Сажин В. П. Эволюция подходов к лечению перфоративных гастродуоденальных язв. Эндоскопическая хирургия. 2004; № 4: 32–35.
13. Хасанов А. Г., Галин М. Б., Бадретдинова Ф. Ф. Диагностика и лечение перфоративных пилородуоденальных язв у женщин. Вестник хирургии. 2016; Т. 175 (2): 98–100.
14. Agresta F., Mazzarolo G., Ciardo L. F., Bedin N. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: has the attitude changed? A single-center review of a 15-year experience. Surg. Endosc. 2008; 22: 1255–1262.
15. Ates M., Dirigan A. The simple suture laparoscopic repair of peptic ulcer perforation without an omental patch. Surg. Endosc. 2012; 26: 289.
16. Ates M., Sevil S., Bakircioglu E., Colak C. Laparoscopic repair of peptic ulcer perforation without omental patch versus conventional open repair. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A 2007; 17: 615–619.
17. Bertleff M. J., Halm J. A., Bemelman W. A. et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA Trial. World J Surg. 2009; 33 (7): 1368–1373.
18. Daskalesku C. et al. Taylor's method: a therapeutic alternative for perforated gastroduodenal ulcer. C. Daskalesku [et al.]. Hepatogastroenterology. 2006; 53: 543–546.
19. Jing D. et al. Meta-analysis of laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer. J. Ding [et al.]. Zhonghua Wei Chang WaiKeZaZhi. 2011; 14: 785–789.
20. Kocer B., Surmeli S., Solak C. et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22 (40): 565–570.
21. Leung K. J., Lee F. Y., Dexter S., W. Y. Lau. Predicting mortality and morbidity of patients operated on for perforated peptic ulcers. Arch. Surg. 2001; 136: 90–93.
22. Lo H., Wu S., Huang H. et al. Laparoscopic simple closure alone is adequate for low risk patients with perforated peptic ulcer. World J. Surg. 2011; 35: 1873–1878.
23. Lui F. Y., Davis K. A. Gastroduodenal perforation: maximal or minimal intervention. Scan. J. Surg. 2010; 99: 73–77.
24. Lunevicius M., Morkevicius R. Management strategies, early results, benefits and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. World J. Surg. 2005; 29: 1299–1310.
25. Lunevicius R., Morkevicius M. Comparison of laparoscopic versus open repair for perforated duodenal ulcers. Surg. Endosc. 2005; Vol. 19 (12): 1565–1571.

REFERENCES

1. Vachev A. N., Adyshirin-Zade Je. Je., Frolova E. V. Vozmozhno li rasshirenie pokazanij k pervichno-radi-

- kal'nym operacijam pri perforativnoj jazve zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki? [Is it possible to expand the indications for primary radical surgery in perforated gastric ulcer and duodenal ulcer?] Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010; 2: 43–47. (in Russian).
2. Gostishhev V.K., Evseev M.A., Golovin P.A. Radikal'nye operativnye vmeshatel'stva v lechenii bol'nyh s perforativnymi gastroduodenal'nymi jazvami. [Radical surgery in the treatment of patients with perforated gastroduodenal ulcers]. Hirurgija im. N.I. Pirogova. 2009; 3: 10–16. (in Russian).
 3. Evseev M.A. Antisekretornye preparaty v neotlozhnoj hirurgicheskoy gastrojenterologii. [Antisecretory drugs in emergency surgical gastroenterology]. M.: OOO IIC «KVANT»; 2009: 173. (in Russian).
 4. Evseev M.A., Ivahov G.B., Golovin R.A. Strategija antisekretornoj terapii u bol'nyh s krvotochashhimi i perforativnymi gastroduodenal'nymi jazvami. [Strategy of antisecretory therapy in patients with bleeding and perforating gastroduodenal ulcers]. Hirurgija. 2009; 3: 46–52. (in Russian).
 5. Ermolov A.S., Jarcev P.A., Kirsanov I.I. Videolaparoskopija v lechenii pacientov s perforativnymi jazvami zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. [Videolaparoscopy in the treatment of patients with perforating ulcers of the stomach and duodenum]. S#ezd hirurgov juga Rossii. Astrahan': Sb. mat; 2013: 31. (in Russian).
 6. Isakov V.A. Diagnostika i lechenie infekcii, vyzvannoj *Helicobacter pylori*: IV Maastritskoe soglasenie. Novye rekomendacii po diagnostike i lecheniju infekcii *H. pylori*. [New recommendations for the diagnosis and treatment of infection *H. pylori*]. Maastricht IV (Florencija). Best Clinical Practice. Russkoe izdanie. 2012; 2: 4–23.
 7. Kurbanov F.S., Baloglanov D. A., Sushko A.N. i dr. Operacii minimal'nogo ob#ema v hirurgicheskom lechenii perforativnyh jazv dvenadcatiperstnoj kishki. [Operations minimum volume in the surgical treatment of perforated ulcers of the duodenum]. Hirurgija. 2011; 3: 44–49. (in Russian).
 8. Lucevich O.Je., Galjamov Je.A., Tolstyh M.P. i dr. Nastojashhee i perspektivy laparoskopicheskoy hirurgii v jekstrennoj hirurgii. [Present and prospects of laparoscopic surgery in emergency surgery]. Tezisy dokladov III kongressa moskovskih hirurgov: «Neotlozhnaja i specializirovannaja pomoshh'». M.; 2009: 47–48. (in Russian).
 9. Maev I.V., Samsonov A.A. Jazvennaja bolezni'. [Ulcer]. M: Miklosh; 2009: 428. (in Russian).
 10. Pahomova G.V., Guljaev A.A., Jarcev P.A. Videolaparoskopija pri probodnoj jazve zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. [Videolaparoscopy for gastric and duodenal ulcer]. Jendoskopicheskaja hirurgija. 2010; 1: 8–12. (in Russian).
 11. Sazhin V.P., Jurishhev V.A., Klimov D.E. Lechenie perforativnyh gastroduodenal'nyh jazv. [Treatment of perforated gastroduodenal ulcers]. Jendoskopicheskaja hirurgija. 2009; 1: 62–63. (in Russian).
 12. Sazhin V.P. Jevolvucija podhodov k lecheniju perforativnyh gastroduodenal'nyh jazv. [Evolution of approaches to the treatment of perforated gastroduodenal ulcers]. Jendoskopicheskaja hirurgija. 2004; 4: 32–35. (in Russian).
 13. Hasanov A.G., Galin M.B., Badretdinova F.F. Diagnostika i lechenie perforativnyh piloroduodenal'nyh jazv u zhenshhin. [Diagnosis and treatment of perforated pyloroduodenal ulcers in women]. Vestnik hirurgii. 2016; T. 175 (2): 98–100. (in Russian).
 14. Agresta F., Mazzarolo G., Ciardo L.F., Bedin N. The laparoscopic approach in abdominal emergencies: has the attitude changed? A single-center review of a 15-year experience. Surg. Endosc. 2008; 22: 1255–1262.
 15. Ates M., Dirigan A. The simple suture laparoscopic repair of peptic ulcer perforation without an omental patch. Surg. Endosc. 2012; 26: 289.
 16. Ates M., Sevil S., Bakircioglu E., Colak C. Laparoscopic repair of peptic ulcer perforation without omental patch versus conventional open repair. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A 2007; 17: 615–619.
 17. Bertleff M.J., Halm J.A., Bemelman W.A. et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA Trial. World J Surg. 2009; 33 (7): 1368–1373.
 18. Daskalesku C. et al. Taylor's method: a therapeutic alternative for perforated gastroduodenal ulcer. C. Daskalesku [et al.]. Hepatogastroenterology. 2006; 53: 543–546.
 19. Jing D. et al. Meta-analysis of laparoscopic and open repair of perforated peptic ulcer. J. Ding [et al.]. Zhonghua Wei Chang WaiKeZaZhi. 2011; 14: 785–789.
 20. Kocer B., Surmeli S., Solak C. et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22 (40): 565–570.
 21. Leung K. J., Lee F.Y., Dexter S., W.Y. Lau. Predicting mortality and morbidity of patients operated on for perforated peptic ulcers. Arch. Surg. 2001; 136: 90–93.
 22. Lo H., Wu S., Huang H. et al. Laparoscopic simple closure alone is adequate for low risk patients with perforated peptic ulcer. World J. Surg. 2011; 35: 1873–1878.
 23. Lui F.Y., Davis K.A. Gastroduodenal perforation: maximal or minimal intervention. Scan.J. Surg. 2010; 99: 73–77.
 24. Lunevicius M., Morkevicius R. Management strategies, early results, benefits and risk factors of laparoscopic repair of perforated peptic ulcer. World J. Surg. 2005; 29: 1299–1310.
 25. Lunevicius R., Morkevicius M. Comparison of laparoscopic versus open repair for perforated duodenal ulcers. Surg Endosc. 2005; 19 (12): 1565–1571.

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА: ДИАГНОСТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Наталья Яковлевна Дзеранова, Екатерина Юрьевна Кудряшова,
Анна Владимировна Никитина, Владимир Анатольевич Исаков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Наталья Яковлевна Дзеранова — профессор кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана. E-mail: vlisak@mail.ru

Резюме. Макроглобулинемии Вальденстрема (МВ): литературный обзор и описание клинического случая. МВ — редкая лимфо-миелоцитарная лимфома, характеризующаяся выработкой моноклонального иммуноглобулина М. Моноклональная гаммапатия часто предшествует развитию МВ. Представлен случай моноклональной гаммапатии, сочетающийся с криоглобулинемией, повышенным уровнем антинуклеарных антител и ревматоидного фактора, у 79-летней пациентки. Рассмотрен дифференциальный диагноз между МВ, ревматоидным артритом и другими заболеваниями.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема; иммуноглобулин-М; ревматоидный фактор; моноклональная гаммапатия.

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA: DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE

© Natal'ja YA. Dzeranova, Ekaterina YU. Kudryashova, Anna V. Nikitina, Vladimir A. Isakov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Natal'ja J. Dzeranova — PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy named after the professor V. A. Valdman. E-mail: vlisak@mail.ru

Abstract. Waldenström macroglobulinemia (WM): literature review and clinical case report are presented. WM is a rare lymphoplasmacytic lymphoma with immunoglobulin M (IgM) monoclonal protein. WM is often preceded by monoclonal gammopathy. The case of a 79-year old woman with immunoglobulin M gammopathy, cryoglobulinaemia, elevated level of rheumatoid factor and antinuclear antibodies is reported. Differential diagnosis of WM, rheumatoid arthritis and other diseases is considered.

Keywords: Waldenström macroglobulinemia; immunoglobulin M; rheumatoid factor; monoclonal gammopathy.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно определению ВОЗ (2008) макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) определяется как В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома, для которой характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и наличие моноклонального иммуноглобулина-М (IgM) в любой концентрации [12].

Этиология и патогенез МВ, как и других лимфом, до настоящего времени не ясны. Об-

суждается роль генетических факторов, влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов. В качестве существенного фактора риска МВ рассматривается наличие в анамнезе IgM-моноклональной гаммапатии неуточненного генеза. Многолетние наблюдения показывают, что относительный риск развития опухолевого заболевания у больных с IgM-моноклональной гаммапатией увеличен в 6,5 раз. Причем наиболее характерна трансформация в МВ, заболеваемость которой на-

много опережает трансформацию в другие возможные лимфопролиферативные заболевания (множественная миелома, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз) [4, 6, 8].

С другой стороны, ретроспективное исследование больных с МВ показывает, что почти в половине случаев появлению клинических симптомов предшествует моноклональная гаммапатия [14].

Распространенность моноклональной гаммапатии неуточненного генеза достаточно велика, особенно у лиц пожилого возраста. Она встречается в 5,3% случаев у лиц старше 70 лет и в 7,5% — у лиц старше 80 лет, однако у подавляющего большинства (63%) концентрация патологического иммуноглобулина относительно невелика — менее 1 г/дл, и только у 4,5% — превышала 2 г/дл [7].

Риск трансформации в опухоль за 5, 10, 15 лет составляет соответственно 10%, 18%, 24%, в среднем — 1,5% в год. Показано, что прогрессирование заболевания значительно ускоряется, если имеются дополнительные неблагоприятные факторы, такие как: повышение уровня моноклонального М-иммуноглобулина более 1,5 г/дл и повышенное содержание легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке [4].

Особенно быстро заболевание начинает прогрессировать при наличии так называемой дремлющей МВ, при которой имеется выраженная моноклональная IgM гаммапатия (более 3 г/дл) и лимфоплазматическая инфильтрация костного мозга (более 10%), однако отсутствуют любые клинические признаки МВ, в частности анемия, конституциональные симптомы, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, гипервязкость крови и др. Скорость трансформации из «дремлющей» в симптомную МВ составляет за 1 год — 6%, за 3 года 39%, за 5 лет — 55%, что значительно выше приведенных выше значений прогрессирования [3–5].

В ряде случаев течение IgM-моноклональной гаммапатии может быть и доброкачественным. У таких пациентов в крови при электрофоретическом и иммунохимическом обследовании определяется моноклональный иммуноглобулин, однако нет увеличения лимфатических узлов, печени и селезенки, нет характерной картины костного мозга, а концентрация иммуноглобулина с годами не увеличивается.

Диагностика МВ в начальных стадиях заболевания достаточно затруднительна, т.к. болезнь представлена лишь общими симптомами. Отмечаются слабость, утомляемость, снижение работоспособности, ощущение уста-

лости, отсутствие улучшения самочувствия после сна, постепенная потеря веса, стабильное или периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр, головные боли, головокружения, повышенное потоотделение, артралгии [1].

Более характерные симптомы связаны с развитием гиперпластического синдрома, который отмечается почти у половины больных МВ. Возможно бессимптомное увеличение лимфатических узлов любой локализации, увеличение размеров печени и селезенки. В редких случаях вовлекаются легкие, что создает картину легочных инфильтратов, узлов и даже плеврального выпота. Редко встречаются остеолитические поражения и периваскулярная инфильтрация головного мозга [1, 10].

Клинический анализ крови может длительное время оставаться нормальным. Затем опухолевая инфильтрация костного мозга постепенно приводит к развитию анемии и тромбоцитопении. Хотя, снижение эритроцитов может быть обусловлено и вторичной аутоиммунной гемолитической анемией, характерной для МВ, и повторными кровопотерями. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула меняются мало. Появление лейкоцитоза обычно связано с присоединением вторичной инфекции. Скорость оседания эритроцитов в большинстве случаев значительно повышена, однако, примерно у 15% больных не превышает 30 мм [1].

Примерно у 15% больных МВ встречается синдром повышенной вязкости крови, который возникает вследствие циркуляции в крови больших молекул иммуноглобулина М и их агрегации с другими белками крови.

Синдром повышенной вязкости проявляется нарушениями периферического кровотока, неврологической симптоматикой, изменениями глазного дна. Возможно прогрессирование коронарной патологии, развитие сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом в связи с увеличением осмотического давления крови и увеличением внутрисосудистого объема.

В некоторых случаях отмечается кровоточивость кожи и слизистых, а иногда и кровотечения из слизистых оболочек: десен, носа, кишечника. Причиной геморрагического синдрома считаются нарушения адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов вследствие окутывания белком, что вызывает их функциональную неполноценность.

Синдром повышенной вязкости иногда сочетается с явлениями криоглобулинемии, поскольку циркулирующие Ig-M могут подвергаться преципитации при температурах ниже

37°C, то есть обладать свойствами криоглобулинов. Криоглобулины определяются примерно у 20% больных МВ, но меньше 5% имеют связанные с ней клинические симптомы [15].

Наиболее частыми проявлениями криоглобулинемии являются артралгии и сосудистая пурпура. *Поражение кожи — это проявление васкулита мелких сосудов*, чаще всего в виде рецидивирующей пурпуры (70–90% случаев) на нижних конечностях, которая может распространяться на туловище и верхние конечности. Сыпь может состоять из петехиальных элементов, эритематозных, папулезных, язвенно-некротических, уртикарных высыпаний. Сыпь часто рецидивирует, купируется через 3–10 дней, оставляет после рассасывания участки гиперпигментации кожи. Язвенно-некротические поражения существуют более длительно и часто инфицируются.

Артралгии отмечаются в 40–80% случаев, иногда развиваются неэрозивные двусторонние симметричные недеформирующие артриты мелких и крупных суставов. В отличие от больных ревматоидным артритом антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательны.

В 20–55% встречается поражение периферической нервной системы, обычно по типу дистальной полинейропатии. Чуть реже поражается центральная нервная система, что проявляется транзиторными ишемическими атаками, инсультами и/или развитием энцефалопатии, снижением зрения и слуха. Симптоматика усугубляется в случае развития аутоиммунной агрессии *патологического Ig-M против миелин-связанного гликопротеина, а также других компонентов нервной ткани, что приводит к демиелинизации нервных волокон [11]*.

Поражение почек при криоглобулинемическом васкулите наблюдается у 1/3 больных. Другие проявления: сиалоаденит, васкулит мезентериальных сосудов, поражение легких по типу интерстициального легочного фиброза, коронарный васкулит с развитием инфаркта миокарда, перикардита, сердечной недостаточности встречаются реже.

Примерно у 3–10% пациентов обнаруживаются холодовые гемагглютинины, которые реагируют с антигенами оболочки эритроцитов при температуре ниже 37 °C, что приводит к развитию хронической иммунной гемолитической анемии. Клинические признаки появляются при охлаждении и только при высоком титре антител — больше чем 1:2000 (1:8–1:64). Характерными клиническими признаками являются анемия, синдром Рейно, акроцианоз, холодовая крапивница.

Отдельную группу составляют симптомы, связанные с отложением Ig-M в тканях. При МВ наблюдаются значительные нарушения сборки молекулы Ig-M, когда в отличие от нормальных пентамерных молекул образуются моно-, ди-, три- и тетрамеры. Их отложения обнаружены в клубочках почек, кишечнике, коже, что проявляется протеинурией, диареей, появлением кожных папул или узлов. Паранепротическая нефропатия в виде нефротического синдрома с отеками, протеинурией, гипопротеинемией и гиперхолестеринемией выявляется редко — 3,3% [16].

Амилоидоз, связанный с преимущественным отложением в тканях легких цепей иммуноглобулинов, встречается в 5% случаев. Он поражает главным образом адвентициальную оболочку сосудов, сердце, язык, железы внутренней секреции, периферические нервы, почки, лимфатические узлы, реже печень, селезенку и легкие [2].

Таким образом, при МВ могут встречаться самые разнообразные поражения внутренних органов, которые создают значительные трудности при дифференциальном диагнозе с другими заболеваниями, в особенности у лиц пожилого возраста.

В качестве иллюстрации приводится случай диагностики МВ, развившейся на фоне длительно предшествовавшей малосимптомной моноклональной гаммапатии, сочетавшейся с высокой криоглобулинемией и повышенной циркуляцией ревматоидного фактора.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная М., 79 лет, госпитализирована в плановом порядке с жалобами на умеренные боли в плечевых, коленных и тазобедренных суставах, мелких суставах кисти, поясничном отделе позвоночника. Кроме того, отмечала эпизодические боли жгучего характера в области сердца, отдающие в левую руку, лопатку, периодические подъемы артериального давления, максимально до 230/100 мм рт. ст., сопровождающиеся головными болями, головокружением.

Боли в области мелких и крупных суставов беспокоили в течение 6 лет, преимущественно носили нагрузочный характер, отмечались миалгии, ограничение движений из-за болей. Утренней скованности, местных признаков воспаления не было.

С первого года заболевания был заподозрен ревматоидный артрит. Дифференциальный диагноз проводился с полиостеоартрозом. При

обследовании выявлены гипергаммаглобулинемия и повышение ревматоидного фактора (РФ). В анализе крови обнаружено повышение общего белка до 83,4 г/л (63–82), β -2-микроглобулина до 3,81 г/л (0,80–2,2 г/л) каппа-легких цепей иммуноглобулинов до 6,13 г/л (1,37–3,70), лямбда-легких цепей до 2,63 г/л (0,93–2,42) РФ до 26,6 ед/мл (0,00–14,0).

Доля гамма-глобулинов была увеличена до 25,6%, наблюдалось формирование дополнительного электрофоретического пика, что позволяло заподозрить парапротеинемию. Дальнейшее исследование показало увеличение уровня Ig-M до 5,33 г/л (0,40–2,33) и Ig-G до 20,7 г/л (7,00–16,0).

В течение всех 6 лет показатели гиперпродукции иммуноглобулинов оставались приблизительно в тех же пределах, однако постепенно нарастал уровень РФ, достигавший уровня 140 ед/мл (0,00–14,0).

Антинуклеарный фактор с крупногранулярным типом свечения ядра выявлялся в повышенном титре, максимально – 1:5120 (не более 1:160). Исследование уровня СРБ, антинуклеарного фактора, антител к цитоплазме нейтрофилов, антител к циклическому цитруллиновому пептиду не выявляло отклонений от нормы. В клиническом анализе крови иногда отмечался умеренный лимфоцитоз и ускорение СОЭ.

На четвертый год заболевания больной выполнено повторное обследование в стационаре для уточнения диагноза. Дополнительно обнаружено повышение уровня криоглобулинов. Криокрит — 10% (не более 1%)

Отсутствие динамики воспалительных изменений со стороны суставов, эрозивного поражения суставных поверхностей, типичных рентгенологических изменений и антител к циклическому цитруллиновому пептиду позволяло исключить ревматоидный артрит и расценивать увеличение уровня ревматоидного фактора как проявление смешанной криоглобулинемии.

По данным миелограммы количество плазматических клеток было в допустимых пределах (1%). Скоплений плазматических клеток не обнаружено, что говорило не в пользу лимфо-плазмочитарной лимфомы. Очаги деструкции в плоских костях, признаки амилоидного поражения почек, сердца, отложения амилоида в подкожно-жировой клетчатке также отсутствовали.

На основании сохраняющихся в течение нескольких лет изменений белковых фракций крови, при отсутствии парапротеинов в моче поставлен диагноз: Моноклональная гаммапа-

тия неясного генеза. Смешанная криоглобулинемия.

Как сопутствующие заболевания диагностированы: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, распространенный атеросклероз с поражением аорты, коронарных артерий, ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность II ф. кл. атеросклероз сосудов головного мозга.

Спустя 2 года, при обследовании в ходе плановой госпитализации в миелограмме обнаружена умеренная лимфоидная инфильтрация (19,2%) преимущественно за счет зрелых лимфоидных элементов. Из них 5,2% — мезогенерации с высоким и крайне высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, с округлым ядром, 2% — с расщепленным ядром. Структура ядерного хроматина несколько сглажена, цитоплазма разной степени базофилии. Единичные клетки (0,6%) макрогенерации с округлым ядром, сглаженной структурой хроматина, базофильной цитоплазмой. Также выявлены морфологические изменения клеток плазматического ряда (эксцентрично расположенные ядра, неправильная форма, «пламенеющая» цитоплазма). Гранулоцитарный росток относительно сужен (52,2%). Увеличено количество моноцитов (3,8%). Эритроцитарный росток сохранен (22,2%), нормобластический тип кроветворения. Мегакариоцитарный росток сохранен (в препарате 26 форм, умеренно отделяющих пластинки).

Таким образом, обнаружено увеличение доли лимфоцитарного роста, нарастание числа плазматических клеток с появлением атипичных клеток, в частности, фуксифильных плазмочитов с «пламенеющей» цитоплазмой. Выявленные изменения являются типичными признаками лимфо-плазмочитарной инфильтрации, что в совокупности с наличием моноклональной гаммапатии составляет два основных критерия, позволяющих диагностировать МВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная предсуществующая гаммапатия является типичной для МВ и множественной миеломы. Невысокий уровень циркулирующего иммуноглобулина М в отсутствие пролиферации лимфоидного роста или в период начальной пролиферации, когда общая популяция лимфоцитов не превышает 20%, обычно не сопровождается яркими клиническими симптомами, что и имело место в данном наблюдении.

Повышение уровня РФ также не является редкостью при гаммапатии с иммуноглобулинемией-М, так как последний обладает антигеной активностью в отношении иммуноглобулина G. Кроме того, высокий титр РФ может являться отражением смешанной криоглобулинемии.

Тем не менее вкпе с жалобами пациентки на боли в суставах данный факт требовал исключения ревматоидного артрита. Лишь длительное наблюдение, клинические данные и отсутствие антител к циклическому цитруллиновому пептиду позволили отвергнуть этот диагноз.

Труднее объяснить появление антинуклеарного фактора с крупногранулярным типом свечения ядра в высоком титре, который указывает на присутствие антинуклеарных антител, направленных против рибонуклеопротеиновых антигенов. Высокие титры РФ и антинуклеарного фактора выявлены на фоне моноклональной гаммапатии задолго до появления признаков лимфоцитарной пролиферации в костном мозге, что указывает на явную аутоантительную активность М-парапротеина или предрасположенность к ассоциации с заболеваниями, в патогенезе которых инициируется механизм аутоиммунной агрессии, в частности, системной красной волчанкой, склеродермией и др. Описание таких сочетаний относится, скорее, к клиническим наблюдениям, их природа и патофизиологические механизмы остаются пока неясными и требуют дальнейшего наблюдения и изучения.

В нашем случае определенный интерес представляло бы дообследование больной на уровень экспрессии клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD52, CD79a, FMC7 и др.), а также исследование лимфоплазматических клеток костного мозга молекулярным методом на наличие мутации L265P в гене *MYD88* [9, 13, 17].

Несмотря на длительное доброкачественное течение, развитие лимфо-плазматической инфильтрации костного мозга является предиктором прогрессирования «дремлющей» МВ, что серьезно отягощает прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденштрема. Клиническая онкогематология. 2009; 2 (1): С 121–136.
2. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. Semin. Oncol. 2003; 30: 325–8.
3. Greco A.I., Tedeschi A., Varettoni M., Nichelatti M., Paris L., Ricci F., Vismara E., Morra E. Factors predicting transformation of asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11 (1): 77–79.
4. Kyle RA., Benson J., Larson D., Therneau T., Dispenzieri A., Melton Iii L.J., Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 17–8.
5. Kyle RA., Benson J.T., Larson D.R., Therneau T.M., Dispenzieri A., Kumar S., Melton L.J. 3rd, Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. Blood. 2012; 119 (19): 4462–66.
6. Kyle RA., Larson D.R.1., Therneau T.M., Dispenzieri A., Kumar S., Cerhan J.R., Rajkumar SV Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2018; 378 (3): 241–249.
7. Kyle RA., Therneau T.M., Rajkumar SV., Larson D.R., Plevak M.F., Offord J.R., Dispenzieri A., Katzmann J.A., Melton L.J. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006; 354 (13): 1362–9.
8. Kyle RA., Therneau T.M., Rajkumar SV., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.F., Melton L.J. 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002; 346 (8): 564–9.
9. McShane C.M., Murray L.J., Landgren O., O'Rourke M.A., Korde N et al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23 (2): 332–42.
10. Minnema M.C., Kimby E., D'Sa S., Fornecker L.M., Poullain S., Snijders T.J., Kastritis E., Kremer S., Fritschi A., Simon L., Davi F., Lunn M., Castillo J.J., Patterson C.J., Le Garff-Tavernier M., Costopoulos M., Leblond V., Kersten M.J., Dimopoulos M.A., Treon S.P. Guideline For The Diagnosis, Treatment And Response Criteria For Bing-Neel Syndrome Haematologica 2017; 102: 43–51.
11. Nobile-Orazio E. Antigenic determination in IgM paraprotein-related neuropathies. Clin. Lymph. Myeloma 2009; 9: 107–9.
12. Sabattini E., Bacci F., Sagranso C., Pileri S.A. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. Pathologica. 2010; 102 (3): 83–7.
13. Shimanovsky A., Alvarez A.J., Murali Sh., Dasanu C.A. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. BBA Clin. 2016; 6: 12–18.
14. Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I., Gudnason V., Ogmundsdottir H.M. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. Haematol. 2007; 92: 1131–34.
15. Vijay A., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia Blood 2007 109: 5096–5103.

16. Vos JM., Gustine J., Rennke HG., Hunter Z., Manning RJ., Dubeau TE., Meid K., Minnema MC., Kersten MJ., Treon SP., Castillo JJ. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016; 175 (4): 623–630.
17. Yang Y., Chen L., Jia Y., Liu Y., Wen L., Liang Y., An Y., Chen S., Su Y., Li Z. Monoclonal gammopathy in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (7): 1751–1762.
8. Kyle RA., Therneau TM., Rajkumar SV., Offord JR., Larson DR., Plevak MF., Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002; 346 (8): 564–9.
9. McShane CM., Murray LJ., Landgren O., O'Rourke MA., Korde Net al. Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23 (2): 332–42.
10. Minnema MC., Kimby E., D'Sa S., Fornecker LM., Poullain S., Snijders TJ., Kastritis E., Kremer S., Fritschi A., Simon L., Davi F., Lunn M., Castillo JJ., Patterson CJ., Le Garff-Tavernier M., Costopoulos M., Leblond V., Kersten MJ., Dimopoulos MA., Treon SP. Guideline For The Diagnosis, Treatment And Response Criteria For Bing-Neel Syndrome *Haematologica* 2017; 102: 43–51.

REFERENCES

1. Balakireva T. V., Andreyeva N. E., Makroglobulinemiya Val'denshtrema. [Waldenström's Macroglobulinemia]. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2009; 2 (1): 121–136. (in Russian).
2. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 325–8.
3. Greco A.I., Tedeschi A., Varettoni M., Nichelatti M., Paris L., Ricci F., Vismara E., Morra E. Factors predicting transformation of asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11 (1): 77–79.
4. Kyle RA., Benson J., Larson D., Therneau T., Dispenzieri A., Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 17–8.
5. Kyle RA., Benson JT., Larson DR., Therneau TM., Dispenzieri A., Kumar S., Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood.* 2012; 119 (19): 4462–66.
6. Kyle RA., Larson DR1., Therneau TM., Dispenzieri A., Kumar S., Cerhan JR., Rajkumar SV Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018; 378 (3): 241–249.
7. Kyle RA., Therneau TM., Rajkumar SV., Larson DR., Plevak MF., Offord JR., Dispenzieri A., Katzmman JA., Melton LJ. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354 (13): 1362–9.
11. Nobile-Orazio E. Antigenic determination in IgM paraprotein-related neuropathies. *Clin. Lymph. Myeloma* 2009; 9: 107–9.
12. Sabattini E., Bacci F., Sagranso C., Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica.* 2010; 102 (3): 83–7.
13. Shimanovsky A., Alvarez A.J., Murali Sh., Dasanu C.A. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clin.* 2016; 6: 12–18.
14. Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I., Gudnason V., Ogmundsdottir HM. Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach. *Haematol.* 2007; 92: 1131–34.
15. Vijay. A., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia *Blood* 2007 109: 5096–5103.
16. Vos JM., Gustine J., Rennke HG., Hunter Z., Manning RJ., Dubeau TE., Meid K., Minnema MC., Kersten MJ., Treon SP., Castillo JJ. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol.* 2016; 175 (4): 623–630.
17. Yang Y., Chen L., Jia Y., Liu Y., Wen L., Liang Y., An Y., Chen S., Su Y., Li Z. Monoclonal gammopathy in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018; 37 (7): 1751–1762.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Юлия Дмитриевна Костина, Константин Вадимович Павелец

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Юлия Дмитриевна Костина — аспирант кафедры факультетской хирургии имени проф. А. А. Русанова ГБОУ ВПО СПбГПМУ. E-mail: yulia_kostina88@mail.ru.

Резюме. Проблема лечения больных раком поджелудочной железы остается одной из наиболее сложных в современной онкологии. Отмечается неуклонный рост заболеваемости. При этом, несмотря на совершенствование методов диагностики и хирургической техники, в мировой статистике показатели смертности также остаются практически неизменными. Среди всех экзокринных новообразований поджелудочной железы 95% приходится на протоковую аденокарциному, которая имеет более злокачественное течение и неблагоприятный прогноз. Это отражается на эпидемиологии рака головки поджелудочной железы в целом. Основным методом лечения рака головки поджелудочной железы является хирургический. Однако, опухоль потенциально резектабельна лишь у 20% больных. Это объясняется тем, что рак головки поджелудочной железы диагностируется в поздних стадиях заболевания. Огромное значение диагностических методов визуализации в постановке диагноза на ранней стадии, предоперационном стадировании, определении дальнейшей тактики. Помимо рентгенологических и ультразвуковых методик на первое место в ранней диагностике опухоли поджелудочной железы и определении прогноза выходят биомаркеры. Некоторые из них показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях. Проведен ряд клинических исследований, которые указывают на улучшение отдаленных результатов при применении резекции поджелудочной железы и адъювантной химиотерапии. Влияние неоадъювантной химиотерапии продолжает изучаться, однако отмечено увеличение выживаемости при внедрении ее у больных с высоким риском R1 резекции. Лучевая терапия не показала значимого улучшения отдаленных результатов. На данном этапе продолжается поиск оптимальных схем комбинированного лечения. Однако прогноз остается серьезным, учитывая порой отсутствие чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Все это заставляет продолжать поиск новых стратегий в лечении и ранней диагностике рака головки поджелудочной железы.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, комбинированное лечение, проблема современной онкологии.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PANCREATIC CANCER THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Julia D. Kostina, Konstantin V. Pavelets

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2.

Contact Information: Julia D. Kostina — graduate student of the department of faculty surgery named after prof. A. A. Rusanov Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: yulia_kostina88@mail.ru.

Abstract. The problem of treating patients with pancreatic cancer remains one of the most difficult in modern oncology. There is a steady increase in the incidence. At the same time, despite the improvement of diagnostic methods and surgical techniques, in the world statistics, mortality data also remain almost unchanged. Among all exocrine tumors of the pancreas, 95% are ductal adenocarcinoma, which has a more malignant course and a poor prognosis. This is reflected in the

epidemiology of pancreatic head cancer in general. The main treatment for pancreatic head cancer is surgical. However, the tumor is potentially resectable only in 20% of patients. This is because pancreatic head cancer diagnoses in the later stages of the disease. The enormous importance of diagnostic imaging methods in the diagnosis at the early stage, preoperative staging, the definition of further tactics. In addition to x-ray and ultrasound techniques, biomarkers are in first place in the early diagnosis of pancreatic tumors and in determining the prognosis. Some of them have shown promising results in preclinical studies. A number of clinical studies has been conducted that indicate improved long-term results with the use of pancreatic resection and adjuvant chemotherapy. The effect of neoadjuvant chemotherapy continues to be studied, but to improve survival when it is introduced in patients with a high risk of R1 resection. Radiation therapy did not show a significant improvement in long-term results. At this stage, the search continues for optimal schemes of combined treatment. However, the prognosis remains serious, given the sometimes lack of sensitivity of the tumor to chemotherapy drugs. All this makes it necessary to continue the search in the diagnosis of pancreatic head cancer.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, combined treatment, the problem of modern oncology.

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы агрессивно протекающее онкологическое заболевание, чаще локализующееся в головке поджелудочной железы. Протоковая аденокарцинома составляет 95% экзокринных опухолей поджелудочной железы. Таким образом, данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в большей степени отражают статистические закономерности, характерные для протоковой аденокарциномы [1], которая остается одним из самых смертоносных видов рака [25].

Основываясь на оценках GLOBOCAN 2012, рак поджелудочной железы вызывает более 331000 смертельных исходов в год и составляет 4,0% в структуре общей смертности, занимая седьмое место среди причин смерти от онкопатологии в мире, 5-е место в Европе, 4-е место в США, а также 11-е место в структуре заболеваемости [20]. Пятилетняя выживаемость для рака поджелудочной железы составила менее 5%. Показатели заболеваемости и смертности от протоковой аденокарциномы во всем мире коррелировали с возрастом и были более высокие у мужчин, чем у женщин. В последние десятилетия смертность от рака поджелудочной железы возрастала у обоих полов (в Соединенных Штатах, европейских странах, Японии, Китае) [25, 27].

По оценкам Американского онкологического общества за последние десятилетия был достигнут небольшой прогресс с результатами 5-летней выживаемости, которая составила 7% (в США) [46], однако, даже для ранней стадии заболевания характерен высокий процент ре-

цидива. По прогнозам, базирующимся на демографических и ежегодных процентных изменениях показателей заболеваемости и смертности, к 2030 г рак поджелудочной железы будет второй ведущей причиной смерти от онкопатологии в Соединенных Штатах Америки [47].

В структуре онкологических заболеваний населения России рак поджелудочной железы в 2015 г. составил 3,3%. Средний возраст заболевших мужчин — 64,6 года, женщин — 70,3 года. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин — 9,14, среди женщин — 5,16 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,39%, среди женщин — 14,95% [1].

В структуре смертности рак поджелудочной железы достиг 5,9%, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 5,6%, среди женщин — 7,61% [1].

Общий прогноз при данной патологии остается неутешительным, что свидетельствует о необходимости новых методов ранней диагностики и лечения [21].

ЦЕЛЬ

Представить информацию об особенностях диагностики и лечения рака головки поджелудочной железы на современном этапе, оценить перспективы дальнейшего развития новых методов лечения данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы, включая отечественные и зарубежные статьи. Освещены современные стандарты диагностики и лечения рака поджелудочной железы, а также представлены исследования, направленные на поиск новых эффективных методов раннего выявления и борьбы с представленной нозологией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностика рака поджелудочной железы представляет собой трудную задачу, т. к. на ранних стадиях заболевание может протекать бессимптомно. В настоящее время, как скрининг рекомендуется только для лиц с повышенным риском (наследственная, генетическая предрасположенность). Симптомы этого заболевания могут включать потерю веса, желтуху (около 60%), расстройство стула, боль (в 60–70% случаях), диспепсию, тошноту, рвоту, иногда заболевание проявляется клинической картиной панкреатита. Однако заподозрить карциному поджелудочной железы на начальных стадиях крайне сложно. Многочисленные исследования показали взаимосвязь между вновь возникшим неинсулинозависимым диабетом и развитием рака поджелудочной железы [13]. Поэтому впервые возникший диабет может быть признаком раннего рака поджелудочной железы.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

У пациента с РПЖ может наблюдаться хроническая гипохромная анемия, гипербилирубинемия при билиарной гипертензии. В настоящее время считается самым надежным и наиболее клинически значимым биомаркером для раннего выявления и наблюдения за раком поджелудочной железы — СА 19–9 (чувствительность от 79% до 81% и специфичность от 80% до 90%) [26]. Предоперационный уровень СА 19–9 коррелирует с распространенностью процесса и резектабельностью [30]. По последним клиническим рекомендациям следует измерять уровни СА 19–9 в сыворотке перед операцией, после операции, непосредственно перед ведением адъювантной терапии и в процессе наблюдения [15].

На сегодняшний день ведутся клинические исследования, направленные на идентификацию новых биомаркеров для раннего выявления этого сложного заболевания, а также интраоперационной диагностики. Например, такие маркеры, как Integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ и CEACAM5

в доклинических испытаниях показали высокий уровень экспрессии в случае РПЖ по сравнению с нормальной панкреатической тканью ($P=0,001$ и $P<0,001$ соответственно) и хроническим панкреатитом ($P=0,003$ и $P<0,001$ соответственно). Экспрессия $\text{Av}\beta 6$ и CEACAM5 успешно идентифицировала пораженные лимфатические узлы, что открывает огромные перспективы для дифференциации РПЖ в окружающих тканях и для идентификации метастазов. Эти биомаркеры являются перспективными мишенями для молекулярной визуализации РПЖ.

Также исследуются генетические предрасположенности. С целью выявления локусов риска рака поджелудочной железы, было запущено крупномасштабное исследование GWAS протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) в популяциях европейского происхождения с участием 9040 пациентов и 12 496, составляющих контрольную группу с европейской родословной. Эти исследования, а именно PanScan II2, PanScan II13, PanScan II14,15 и PanC416, привели к идентификации 13 геномных локусов, отвечающих за риск развития рака поджелудочной железы.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Основным методом предварительного стадирования, а также определения резектабельности РПЖ является визуализация с помощью инструментальной диагностики [11].

- 1) УЗИ — рутинный метод визуализации образования поджелудочной железы и оценки наличия метастазов, существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов. Женщинам рекомендуется дополнительное УЗИ органов малого таза в связи с риском метастазирования в придатки матки.
- 2) КТ позволяет оценить размеры опухоли, ее связь с близлежащими органами и крупными сосудами, выявить метастазы опухоли. В идеальных условиях необходима КТ-ангиография с использованием двухфазного протокола поджелудочной железы, с изображениями, полученными в панкреатической и портальной венозной фазе. Исследования показали, что в среднем у 70%–85% больных резектабельность опухоли, выявленной с помощью КТ-визуализации, подтверждалась интраоперационно и считается золотым стандартом диагностики РПЖ [11].
- 3) МРТ поджелудочной железы с контрастом может быть дополнением к КТ для характеристики поражений печени и подозреваемых

мой первичной опухоли, не установленной по данным КТ. МРХПГ позволяет судить о природе стриктуры панкреатического протока, внутри- и внепеченочных желчных протоков, что делает необязательным дальнейшее выполнение ЭРХПГ [43].

- 4) Эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS) для постановки диагноза РПЖ T1–T2 обладает чувствительностью и специфичностью 72 и 90% соответственно; для T3–T4 составляет 90% и 72% [31]. Основная роль EUS заключается в тонкоигольной биопсии ткани опухоли для цитологического диагноза, EUS предоставляет дополнительную информацию для пациентов, чьи первоначальные исследования не выявляют опухолевого образования, или имеет место подозрение на метастатическое поражение лимфоузлов [16]. EUS-ТАБ является очень точной и надежной методикой для определения злокачественности. Если биопсия не подтверждает злокачественность, необходимо выполнить по крайней мере 1 повторную биопсию. Перед назначением химиотерапии необходимо гистологическое подтверждение, что не требуется перед хирургическим вмешательством для резектабельного или погранично резектабельного РПЖ. Биопсия не должна задерживать радикальную операцию при наличии обоснованного клинического подозрения на рак поджелудочной железы.
- 5) ЭГДС — обязательный метод, позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза ДПК.
- 6) Роль эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP) в основном терапевтическая и используется для разрешения желтухи в отдельных случаях при необходимости стентирования. МРТ/магнитно-резонансная холангиопанкреатография считается эквивалентной EUS/ERCP по диагностической ценности [17, 34].
- 7) Диагностическая лапароскопия может идентифицировать канцероматоз или другие отдаленные метастазы, пропущенные с помощью инструментальных методик. Основная цель — избежать ненужной лапаротомии, которая возможна у 23% пациентов. Рутинное использование лапароскопии является спорным, данный метод не должен заменять качественного предоперационного стадирования [8]. Проведение лапароскопии возможно для пациентов с резектабельным РПЖ и повышенным риском распростране-

ния диссеминированного процесса (например, при значительном повышении СА 19–9), и для пациентов с погранично резектабельной опухолью до начала неоадьювантной терапии.

- 8) ПЭТ КТ рекомендуется при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования, а также если подтверждение наличия отдаленных mts изменит тактику дальнейшего лечения. Добавление данного метода к стандартному протоколу увеличивает чувствительность инструментальной диагностики отдаленных метастазов от 57 до 87% [42].

ЛЕЧЕНИЕ

Единственным радикальным методом лечения рака поджелудочной железы является операция в объеме резекции [42] (ПДР, либо дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы в зависимости от локализации процесса). Однако более чем 80% пациентов страдают нерезектабельной формой рака данной локализации. Даже в оптимальных условиях проспективных клинических испытаний медиана выживаемости, перенесших радикальную операцию и последующую адьювантную терапию, колеблется от 20,1 до 28,0 месяцев [35, 36]. При резектабельном раке поджелудочной железы I–III стадий (T1–3N0–1M0) первым этапом рекомендуется проводить хирургическое лечение при отсутствии абсолютных противопоказаний [4, 5]. При сомнительной резектабельности и нерезектабельном раке (T3–4N0–1M0) оценка возможности удаления опухоли должна проводиться в крупных хирургических центрах с участием мультидисциплинарной группы специалистов [3].

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА (БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ)

Основные цели предоперационного билиарного дренирования — облегчить симптомы механической желтухи (зуда и холангита, снизить риск печеночной недостаточности), предотвратить послеоперационные осложнения. Стентирование/ дренирование билиарной системы может улучшить функцию печени, но до конца неясно, могут ли эти изменения снизить смертность, связанную с операцией Уиппла. В настоящее время в ряде проспективных и ретроспективных исследований не было отмечено снижения смертности у пациентов с предоперационной декомпрессией желчного дерева.

[39, 49]. Билиарная декомпрессия требуется до проведения неoadьювантной терапии для пациентов с желтухой [52, 53].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ

Согласно стандартам лечения рака поджелудочной железы, NCCN 2017 г., рекомендует-ся проводить резекции поджелудочной желе-зы в учреждениях, которые выполняют боль-шое количество (не менее 15–20) резекций поджелудочной железы ежегодно, с участием мультидисциплинарной группы специалистов, осуществляющих отбор больных для хирургиче-ского вмешательства. Были определены критерии резектабельности опухоли, что по-зволило увеличить вероятность резекции R0. [7, 12]. Резектабельность определяется на ос-новании оценки вовлечения в опухолевый процесс верхней брыжеечной, печеночной артерии, чревного ствола, а также верхней брыжеечной и воротной вены. Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности ВБА, периаартериальная исчер-ченность и опухолевые очаги, выпуклой по-верхностью контактирующие со стенкой сосу-да (на небольшой площади), вовлечение фут-ляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастро-дуоденальной артерии), вовлечение короткого сегмента воротной или ВБВ с неизмененным сосудом выше и ниже (изолированное вовле-чение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех сним-ках КТ), все вышеперечисленное говорит о пограничной резектабельности опухоли, при этом хирург должен быть готов к резекции сосу-да с последующей реконструкцией. При от-сутствии данных признаков опухоль резекта-бельна. К нерезектабельным новообразованиям относят опухоли с инфильтрацией ВБА более 180° , печеночной артерии, чревного ствола и отсутствие технических возможно-стей для реконструкции из-за вовлечения чревного ствола на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или рас-пространения на проксимальный отдел чрев-ного ствола, полной окклюзии и отсутствия перспектив реконструкции ВБВ, воротной вены. На основании этого опухоли классифи-цируются как 1) подлежащие резекции, 2) по-гранично резектабельные и 3) нерезектабель-ные (т.е. местно-распространенные или мета-статические формы заболевания) [48, 50].

При функционально операбельном и резек-табельном раке поджелудочной железы харак-тер и масштаб вмешательства зависит от ме-стоположения и размера опухоли. Пациенты с опухолями в головке поджелудочной железы подвергаются открытой или лапароскопиче-ской ПДР (операции Уиппла с пересечением поджелудочной железы слева от верхних брыжеечных сосудов) [45, 54]. Резекция R0, небольшой размер опухоли и отсутствие мета-стазов в лимфатических узлах являются на-иболее важными прогностическими показате-лями долгосрочной выживаемости пациентов. [9, 24, 28]. Данные из нескольких рандомизи-рованных клинических исследований не пока-зали какого-либо преимущества относительно выживаемости проведения расширенной ре-гиональной лимфаденэктомии в дополнение к стандартной панкреатодуоденэктомии [45]. Хотя исследование аортокаваальных лимфоуз-лов и лимфоузлов печеночной артерии позво-ляет оценить выживаемость, т.к. метастазиро-вание в описанные коллекторы значимо ухуд-шает прогноз [14, 44]. Больным с высоким риском R1 резекции показано выполнение не-oadьювантной терапии с последующей по-вторной оценкой резектабельности. При функ-ционально неоперабельном раке поджелудоч-ной железы (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиа-тивного медикаментозного лечения, миниин-вазивных процедур (например, ЧЧХС, стенти-рование общего желчного протока, стентиро-вание двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также сим-птоматической терапии.

В настоящее время рецидив заболевания после панкреатодуоденальной резекции воз-никает более чем у 80% больных, а 5-летняя выживаемость больных с резектабельной опухолью не превышает 15–20% [38]. Данные доклинических исследований, свидетельст-вующие о том, что рак поджелудочной железы является системным заболеванием, указыва-ют на возможную выгоду раннего назначения системной терапии у этих пациентов [22]. Та-кой взгляд на проблему также может объяс-нить низкие показатели выживаемости боль-ных раком головки поджелудочной железы, несмотря на перенесенную радикальную опе-рацию с удалением регионарных лимфокол-лекторов. Поэтому для всех пациентов с ре-зецированной аденокарциномой поджелу-дочной железы требуется дополнительная терапия.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

С 1985 г. на основании крупного рандомизированного исследования GITSG ученые стали отмечать преимущества комбинированного лечения рака поджелудочной железы (в данном случае с применением 5-фторурацила), по сравнению с только хирургическим методом [22]. О положительном влиянии адьювантной терапии свидетельствует и исследование CONKO-00115, в котором после радикальной операции, определения стадии заболевания, состояния регионарных узлов и края резекции пациенты были рандомно распределены на 2 группы, одна из которых получала адьювантную терапию гемцитабином в течение 6 месяцев и контрольную группу наблюдения. Полученные результаты продемонстрировали достоверное увеличение медианы выживаемости до 22,8 месяцев в группе, получавшей химиотерапию, по сравнению с 20,2 месяцами в группе, перенесшей только хирургическое лечение ($P=0,01$) [37].

Результаты ряда последующих исследований также показали, что адьювантная терапия улучшает результаты у пациентов, перенесших радикальную операцию. При этом медиана выживаемости для пациентов в группе с адьювантной ХТ в различных исследованиях была сопоставима: в группе с применением гемцитабина в исследовании CONKO-001 медиана составила 22,8 месяца, в группе гемцитабина в исследовании RTOG9704 — 20,5 месяцев, в группе с болюсным введением 5-FU/лейковорина в исследовании ESPAC-1 — 20,1 месяца, в группах гемцитабина и 5-FU/лейковорина исследования ESPAC-3 — 23,6 и 23,0 месяца соответственно. Только результаты рандомизированного исследования ESPAC-4 III фазы, в котором гемцитабин в сочетании с капецитабином сравнивали с монотерапией гемцитабином в режиме адьювантной терапии, показали, что медиана выживаемости была выше для участников с комбинированным режимом адьювантной терапии (28,0 месяца), по сравнению с монотерапией гемцитабином (25,5 месяца).

Стандарт адьювантной терапии рака поджелудочной железы еще не определен, однако, основываясь на вышеописанных данных в качестве клинических рекомендаций в различных источниках упоминаются следующие варианты: химиотерапия только с гемцитабином, 5-FU + лейковорин, гемцитабин + капецитабин или непрерывная инфузия 5-FU, а также монотерапия капецитабином [6, 22, 32]. Рекомендуемая

общая продолжительность химиотерапии неметастатического рака поджелудочной железы составляет 6 месяцев. При применении предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим лечением, после операции рекомендовано применение адьювантной химиотерапии таким образом, чтобы общая продолжительность химиотерапии составила 6 месяцев. При проведении неоадьювантной терапии в течение 6 мес в послеоперационном периоде достаточно динамического наблюдения [33]. Роль адьювантной ЛТ в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях. Эффект химиолучевой терапии в адьювантном режиме по данным последних исследований остается спорным, т.к. преимуществ перед адьювантной химиотерапией выявлено не было [22].

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Единого протокола неоадьювантной терапии не существует. Однако считается целесообразным применение данного метода в случае опухоли с пограничной резектабельностью у больных с высоким риском резекции R1 [29]. Данная терапия целесообразна для отдельных пациентов, у которых новообразование представляется технически резектабельным, но имеют место плохие прогностические признаки (повышение уровня СА 19-9, крупная первичная опухоль, большие региональные лимфатические узлы, чрезмерная потеря веса, сильная боль) [32]. Основным методом лечения остается химиотерапия, сходная с режимами лечения метастатического рака поджелудочной железы (FOLFIRINOX, паб-паклитаксел). Длительность определяется достижением максимального эффекта. Оценка производится каждые 6–8 недель по данным КТ/МРТ. При отсутствии положительной динамики по данным двух последних исследований продолжение интенсивной комбинированной ХТ нецелесообразно. При достижении резектабельности рекомендуется хирургическое лечение в максимально короткие сроки. При сохранении нерезектабельной карциномы после окончания неоадьювантной терапии рекомендуется либо лучевая терапия, либо назначение поддерживающей ХТ (монокимиотерапия 5-FU или гемцитабином). Лучевая терапия иногда включается в неоадьювантном режиме после химиотерапии, по данным некоторых небольших исследований, это способно увеличить вероятность достижения резектабельности [6]. Несколько метаанализов, которые включали пациентов

с погранично резектабельной опухолью, получавших лечение в неоадьювантном режиме, не показали увеличение выживаемости по сравнению с результатами при хирургическом вмешательстве и адьювантной химиотерапии. Причиной подобных результатов могло служить отсутствие четких критериев пограничной резектабельности в разных учреждениях [10, 23]. В то же время по данным ретроспективного анализа Колумбийского университета за период с 1992 г. по 2011 г. среди пациентов, страдающих погранично резектабельным раком поджелудочной железы, нуждающихся в резекции сосудов, частота резекции R1 была ниже в неоадьювантной группе по сравнению с контрольной, а медиана выживаемости была более продолжительной для пациентов, получавших неоадьювантную терапию (27,3 месяца против 19,7 месяца, $P < 0,05$) [18]. Таким образом, применение неоадьювантной терапии в лечении рака поджелудочной железы требует дальнейшего изучения, на данном этапе продолжают исследования по оценке эффективности применения различных схем химиотерапии в неоадьювантном режиме у больных раком поджелудочной железы [32]. Ограниченная чувствительность карциномы поджелудочной железы к химиотерапии вынуждает искать новые стратегии лечения для преодоления этой проблемы [22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ; 2014: 226.
2. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина; 2007: 287.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е., Агафонова М.Г. Резекция сосудов в хирургии рака поджелудочной железы. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2012; N3: 21–32.
4. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Гепатопанкреатодуоденальная резекция — есть ли перспективы? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; N8: 41–46.
5. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н., Абилов К.А., Подлужный Д.В. Проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением тела. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; N2: 70–73.
6. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017; T. 7: 367–379.
7. Al-Hawary MM., Francis IR., Chari ST. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Gastroenterology 2014; 146: 291–304. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.004.
8. Allen VB., Gurusamy KS., Takwoingi Y., et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD009323. doi:10.1002/14651858.CD009323.pub2.
9. Allison DC., Piantadosi S., Hruban RH. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol 1998; 67: 151–159.
10. Andriulli A. et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. Ann. Surg. Oncol. 2012; 19: 1644–1662.
11. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727–1733.
12. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727–173.
13. Chari ST., Leibson CL., Rabe KG., et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129: 504–511.
14. Cordera F., Arciero CA., Li T. et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2330–2336.
15. Daly M., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. V. 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15 (1): 9–20.
16. Deerenberg EB., Poley JW., Hermans JJ. et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. Dig Surg 2011; 28: 398–403.
17. Dolejs S., Zarzaur BL., Zyromski NJ. et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreaticoduodenectomy? J Gastrointest Surg. 2017; 21: 647–656.
18. Epelboym, I. et al. Neoadjuvant therapy and vascular resection during pancreaticoduodenectomy: shifting the survival curve for patients with locally advanced pancreatic cancer. World J. Surg. 2014; 38: 1184–1195.
19. Farma JM., Santillan AA., Melis M. et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. Ann Surg Oncol. 2008; 15 (9): 2465–71.

20. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Accessed 2018–03-04).
21. Garrido-Laguna I., Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12: 319–34.
22. Garrido-Laguna I., Manuel Hidalgo. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015; 12: 319–334.
23. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Büschenfelde, C., Friess H. & Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010; 7 (4): e1000267. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267.
24. Howard TJ., Krug JE., Yu J. et al A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10: 1338–1345.
25. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse SF., Kosary CL., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/. (Accessed 2018–05-06).
26. Huang Z., Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19–9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35: 7459–7465.
27. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (44): 9694–9705.
28. John TA., Yeo CJ., Cameron JL. et al Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4: 567–579.
29. Katz MH., Crane CH., Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2014; 24: 105–112.
30. Kondo N., Murakami Y., Uemura K. et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19–9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 2321–2329.
31. Li JH., He R., Li YM. et al Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg*. 2014; 31: 297–305.
32. Margaret A., Tempero MD., Mokenge P., Malafa MD., Mahmoud Al-Hawary MD. et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 1028–1061.
33. Massucco P., Capussotti L., Magnino A. et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (9): 1201–1203.
34. Mezhir JJ., Brennan MF., Baser RE. et al A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: 2163–2169.
35. Neoptolemos JP., Palmer DH., Ghaneh P. et al Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011–1024.
36. Neoptolemos JP., Stocken DD., Bassi C. et al Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304: 1073–1081.
37. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013; 310: 1473–1481.
38. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 267–277.
39. Pitt HA., Gomes AS., Lois JF. et al Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg*. 1985; 201: 545–553.
40. Rahib L., Smith B., Aizenberg R., Rosenzweig AB., Flreshman JM., Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014; 74: 2913–21.
41. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 4883–4887. 79.
42. Ryan DP., Hong TS., Bardeesy N.: Pancreatic adenocarcinoma *N Engl J Med*. 2014; 371: 1039–1049.
43. Schima W., Ba-Ssalamah A., Goetzinger P. et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2007; 18: 421–429.
44. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006; 203: 345–352.
45. Shrikhande SV., Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: an appraisal of the current evidence. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2: 39–46
46. Siegel RL., Miller KD. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 7–30.

47. Siegel R.L., Miller K.D. and Jemal, A. (2017), Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67: 7–30. doi:10.3322/caac.21387 9.
48. Talamonti M Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1019–1020.
49. Thomas JH., Connor CS., Pierce GE. et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 1984; 148: 727–731.
50. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1035–1046.
51. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1035–1046.
52. Varadhachary GR., Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? *Oncology*. 2011; 24: 1335–1336.
53. Varadhachary GR., Wolff RA., Crane CH. et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3487–3495. 64.
54. Venkat R., Edil BH., Schulick RD. et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012; 255: 1048–1059.
55. with preservation of the body]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; N2: 70–73. (in Russian).
6. Pokataev I.A., Alieva S. B, Gladkov O.A., Zagaynov V.E., Kudashkin N.E., Patyutko Yu.I. i soavt. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka podzheludochnoy zhelezy*. [Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer]. *Zlo-kachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2017; T. 7: 367–379. (in Russian).
7. Al-Hawary MM., Francis IR., Chari ST. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Gastroenterology* 2014; 146: 291–304. doi:10.1053/j. gastro. 2013.11.004.
8. Allen VB., Gurusamy KS., Takwoingi Y., et al Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD009323. doi: 10.1002/14651858. CD009323. pub².
9. Allison DC., Piantadosi S., Hruban RH. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 1998; 67: 151–159.
10. Andriulli A. et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann. Surg. Oncol*. 2012; 19: 1644–1662.
11. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727–1733.
12. Callery MP., Chang KJ., Fishman EK. et al Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1727–173.
13. Chari ST., Leibson CL., Rabe KG., et al Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504–511.
14. Cordera F., Arciero CA, Li T. et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2330–2336.
15. Daly M., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. V. 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15 (1): 9–20.
16. Deerenberg EB., Poley JW., Hermans JJ. et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. *Dig Surg* 2011; 28: 398–403.
17. Dolejs S., Zarzaur BL., Zyromski NJ. et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? *J Gastrointest Surg*. 2017; 21: 647–656.

REFERENCE

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012]. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2014: 226. (in Russian).
2. Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G. *Khirurgiya raka organov biliopankreatoduodenal'noy zony*. [Surgery of cancer of the organs of the biliopankreatoduodenal zone]. M.: Meditsina; 2007: 287. (in Russian).
3. Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A. G., Kudashkin N.E., Agafonova M.G. Rezektsiya sosudov v khirurgii raka podzheludochnoy zhelezy. [Vascular resection in pancreatic cancer surgery]. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2012; N3: 21–32. (in Russian).
4. Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotel'nikov A.G. Gepatopankreatoduodenal'naya rezektsiya — est' li perspektivy? [Hepatopancreatoduodenal resection — are there any prospects?]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; N8: 41–46. (in Russian).
5. Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Polyakov A.N., Abirov K.A., Podluzhnyy D. V. Proksimal'naya i distal'naya rezektsiya podzheludochnoy zhelezy s sokhraneniem tela. [Proximal and distal resection of the pancreas

18. Epelboym, I. et al. Neoadjuvant therapy and vascular resection during pancreaticoduodenectomy: shifting the survival curve for patients with locally advanced pancreatic cancer. *World J. Surg.* 2014; 38: 1184–1195.
19. Farma JM., Santillan AA., Melis M. et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (9): 2465–71.
20. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. (Accessed 2018–03-04).
21. Garrido-Laguna I., Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12: 319–34.
22. Garrido-Laguna I., Manuel Hidalgo. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2015; 12: 319–334.
23. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Büschenfelde, C., Friess H. & Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010; 7 (4): e1000267. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267.
24. Howard TJ., Krug JE., Yu J. et al A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 1338–1345.
25. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse SF., Kosary CL., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/. (Accessed 2018–05-06).
26. Huang Z., Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19–9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35: 7459–7465.
27. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (44): 9694–9705.
28. John TA., Yeo CJ., Cameron JL. et al Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4: 567–579.
29. Katz MH., Crane CH., Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2014; 24: 105–112.
30. Kondo N., Murakami Y., Uemura K. et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19–9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2321–2329.
31. Li JH., He R., Li YM. et al Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg.* 2014; 31: 297–305.
32. Margaret A., Tempero MD., Mokenge P., Malafa MD., Mahmoud Al-Hawary MD. et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15: 1028–1061.
33. Massucco P., Capussotti L., Magnino A. et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (9): 1201–1203.
34. Mezhir JJ., Brennan MF., Baser RE. et al A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 2163–2169.
35. Neoptolemos JP., Palmer DH., Ghaneh P. et al Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011–1024.
36. Neoptolemos JP., Stocken DD., Bassi C. et al Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304: 1073–1081.
37. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310: 1473–1481.
38. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297: 267–277.
39. Pitt HA., Gomes AS., Lois JF. et al Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg.* 1985; 201: 545–553.
40. Rahib L., Smith B., Aizenberg R., Rosenzweig AB., Flreshman JM., Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014; 74: 2913–21.
41. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 4883–4887. 79.
42. Ryan DP., Hong TS., Bardeesy N.: Pancreatic adenocarcinoma *N Engl J Med.* 2014; 371: 1039–1049.
43. Schima W., Ba-Ssalamah A., Goetzinger P. et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging.* 2007; 18: 421–429.
44. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006; 203: 345–352.

45. Shrikhande SV., Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: an appraisal of the current evidence. *World J Gastrointest Surg.* 2010; 2: 39–46
46. Siegel RL., Miller KD. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 7–30.
47. Siegel R.L., Miller K.D. and Jemal, A. (2017), Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67: 7–30. doi:10.3322/caac.21387 9.
48. Talamonti M Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1019–1020.
49. Thomas JH., Connor CS., Pierce GE. et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 1984; 148: 727–731.
50. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1035–1046.
51. Varadhachary GR., Tamm EP., Abbruzzese JL. et al Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1035–1046.
52. Varadhachary GR., Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? *Oncology.* 2011; 24: 1335–1336.
53. Varadhachary GR., Wolff RA., Crane CH. et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3487–3495. 64.
54. Venkat R., Edil BH., Schulick RD. et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012; 255: 1048–1059.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

© Константин Вадимович Павелец^{1,2}, Дмитрий Валентинович Гацко^{1,2},
Дмитрий Сергеевич Русанов^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56.

Контактная информация: Константин Вадимович Павелец — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской хирургии им. проф. Русанова А. А., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», заведующий 6 хирургического отделения.

E-mail: rusanov.vergeltung@yandex.ru

Резюме. В настоящее время холедохолитиаз остается одним из грозных осложнений желчно-каменной болезни и встречается в структуре заболевания с частотой от 8 до 30%. «Золотым стандартом» в лечении холедохолитиаза считаются малоинвазивные, видеоэндоскопические хирургические вмешательства. Приоритетным направлением считается эндоскопическая папиллосфинктеротомия, баллонная папиллодилатация в сочетании с литотрипсией (контактной, лазерной) и экстракцией конкрементов, лапароскопическая холедохолитотомия. В лечении холедохолитиаза иногда возникают причины препятствующие эффективно-му применению малоинвазивных методик, к таковым относятся множественный и крупный холедохолитиаз, изменения билиопанкреатодуоденальной зоны в результате хронического воспаления и перенесенных оперативных вмешательств. Остается актуальным вопрос в выборе оперативного вмешательства в этой сложной категории больных.

Ключевые слова: холедохолитиаз, баллонная дилатация, холедохолитотомия.

MODERN APPROACH IN THE TREATMENT OF CHOLEDOCHOLITHIASIS

© Konstantin V. Pavelets^{1,2}, Dimitri V. Gacko^{1,2}, Dmitry S. Rusanov^{1,2}

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

²SPb GBUZ "Urban Mariinsky hospital". 191104, St. Petersburg, Liteyny pr., 56.

Contact Information: Konstantin V. Pavelets — doctor of medical Sciences, Professor, St. Petersburg state pediatric medical University, Department of faculty surgery. Professor A. A. Rusanov, Saint-Petersburg GBUZ "Urban Mariinsky hospital", head 6 of the surgical Department. E-mail: rusanov.vergeltung@yandex.ru

Summary: Currently, choledocholithiasis remains one of the menacing complications of cholelithiasis and meets from 8 to 30% in the structure of the disease. The "gold standard" in the treatment of choledocholithiasis is considered to be minimally invasive, video endoscopic surgical interventions. The priority direction is endoscopic papillosphincterotomy, balloon papillodilation in combination with lithotripsy (contact, laser) and extraction of stones, laparoscopic choledocholithotomy. Among the minimally invasive techniques in the treatment of choledocholithiasis, the reasons preventing the full-fledged operative intervention are often traced, such as multiple and major choledocholithiasis, changes in the biliopancreatoduodenal zone as a result of chronic inflammation and surgical interventions. The question remains in the choice of surgical intervention in this complex category of patients.

Key words: choledocholithiasis, balloon dilatation, choledocholithotomy.

Несмотря на значительные успехи в лечении желчнокаменной болезни (ЖКБ) на современном этапе до сих пор широко дискутируется вопрос о тактике лечения холедохолитиаза, частота которого, по данным разных авторов, колеблется от 8 до 30% [1, 9, 18]. Механическая желтуха, холангит, острый и хронический панкреатит, билиарный цирроз печени, стеноз большого дуоденального сосочка — часто встречающиеся осложнения холедохолитиаза [5, 10, 11, 30]. У современного хирурга имеется большой арсенал лечебных методик при данном заболевании.

«Золотым стандартом» в лечении холедохолитиаза в настоящее время считаются малоинвазивные, видеоэндоскопические хирургические вмешательства [6]. Приоритетным направлением считается эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в сочетании с литотрипсией (контактной, лазерной) и экстракцией конкрементов, лапароскопическая холедохолитотомия. Перечисленные методики наряду с преимуществами обладают рядом недостатков, связанных со специфическими осложнениями, характерными для каждой из них [6, 37].

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, выполненная впервые в Германии в 1973 г. L. Demling и M. Classen [6, 8], заняла ведущее место в лечении заболеваний панкреатобилиарной зоны, в том числе и холедохолитиаза. ЭПСТ рассматривалась как альтернатива трансдуоденальным операциям, в том числе и при повторном хирургическом вмешательстве при резидуальном холедохолитиазе. По результатам эффективности лечения ЭПСТ постепенно вытеснила традиционные вмешательства [15, 16, 17]. Эффективность санации общего желчного протока (ОЖП) при использовании папиллотомии в качестве единственного метода лечения может достигать 80–95,5% [2, 20, 21, 27]. После ЭПСТ относительно небольшие конкременты (диаметром менее 10 мм) самостоятельно мигрируют в двенадцатиперстную кишку. Имеются наблюдения Н. Buhner (1982), Н. Koch (1978) [2, 20, 21, 22, 23, 27] о самостоятельном отхождении камней диаметром 30–40 мм при максимальной длине папиллотомического разреза 35 мм. Необходимость механической экстракции конкрементов (МЭК) из ОЖП возникает у 12–78% пациентов. Конкременты удаляются при помощи экстракционных корзинок Дормиа различных модификаций, экстракционного баллонного катетера типа Фогарти, а также эндоскопического механического литотриптора. Эндоскопиче-

ские экстракционные баллонные катетеры преимущественно применяются у больных с множеством мелких, диаметром до 5–8 мм, конкрементов, с «мягкими» камнями и микролитами [3, 15].

Причинами неудач при осуществлении МЭК после ЭПСТ большинство авторов называют несоответствие размеров папиллотомического отверстия и конкрементов, множественный холедохолитиаз, большие размеры конкрементов, узкая интрапанкреатическая часть ОЖП, литатурные камни. Перечисленные причины препятствуют эффективности эндоскопической санации билиарной системы в 8–20% случаев [4, 11, 30]. По данным многих авторов, ЭПСТ сопровождается осложнениями в 5,7–18% случаев [7, 12, 14, 22, 23]. Самыми частыми осложнениями являются кровотечение из папиллотомного разреза и острый панкреатит. К редким осложнениям относятся: перфорация задней стенки двенадцатиперстной кишки, острый гнойный холангит, разрушение и вклинение корзинки Дормиа, используемой для удаления конкрементов [7, 12, 14]. Осложнения, связанные с ЭПСТ, являются основной причиной летальных исходов в 0,7–2,2% случаев [7, 15].

Холедохолитиаз в 5–20% случаев при обтурации желчных путей приводит к развитию холангита, печеночной недостаточности, острого панкреатита. Послеоперационная летальность при неопухоловой желтухе составляет 5,6–6,3% [1, 2, 9]. Высокая летальность вследствие печеночной недостаточности после операций, проведенных на фоне длительной желчной гипертензии, диктует необходимость предварительного выполнения декомпрессии желчных путей для восстановления функции печени и нормализации гомеостаза [6, 7, 8, 15, 22]. Эндоскопическая методика с использованием современных инструментов позволяет в значительном числе случаев одномоментно выполнить декомпрессию желчных путей и литоэкстракцию.

В последние годы отмечается возрастание интереса к применению чрескожных чреспеченочных лечебно-диагностических процедур у больных с механической желтухой. Совершенствование методов и инструментария (внедрение тонких гибких игл, ультразвукового и рентгеновского контроля) позволило существенно снизить частоту осложнений. Чрескожный чреспеченочный доступ к желчным протокам позволяет обеспечить выполнение антеградной чреспеченочной холедохолитрипсии и холедохолитэкстракции или антеградное низведение конкрементов общего

желчного протока (ОЖП) в двенадцатиперстную кишку [2, 7, 12, 23].

В последнее время используют комбинированную методику вмешательства на желчевыводящих путях, так называемая технология “rendez vous”. Эта методика включает в себя одновременное использование антеградного (чрескожно-чреспеченочного) и ретроградного (эндоскопического) доступа и совместное выполнение внутриспросветных манипуляций в желчных протоках.

Основными причинами осложнений чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХЛС) являются технические трудности при проведении дренирования (выраженная извитость внутриспеченочных желчных протоков, уплотнение их стенок, уплотнение паренхимы печени), внутрибрюшное кровотечение, желчеистечение, миграция дренажа в послеоперационном периоде, холангит.

При эндоскопическом вмешательстве разрушение сфинктерного аппарата рассматривается рядом авторов как серьезная проблема в отдаленном периоде. Рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки приводит к инфицированию желчи, развитию холангита, рецидивирующего панкреатита, функционально-морфологическим изменениям печени. В литературе имеется информация о рецидивном холедохолитиазе, рестенозе БДС. Сведения о частоте отдаленных осложнений после ЭПСТ разноречивы (от 5,2 до 24%) [26], причем показатель осложнений выше у авторов с длительным периодом наблюдений за больными, перенесшими папиллосфинктеротомию. Некоторые авторы полагают, что в отдаленном периоде после ЭПСТ имеется риск развития злокачественных новообразований на слизистой желчных путей [32, 36, 39, 41].

Альтернативным методом эндоскопического вмешательства без разрушения сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка (БДС) является эндоскопическая дилатация сфинктера Одди — эндоскопическая папиллодилатация (ЭПД) [26, 43]. Эндоскопическая методика баллонной дилатации сфинктера Одди предложена М. Staritz спустя 10 лет (1983) после выполнения первой ЭПСТ. Предложенный способ сохраняет сфинктерный аппарат и уменьшает процент осложнений в отдаленном периоде. Однако широкого распространения эндоскопическая баллонная дилатация БДС не получила, так как имеет ряд ограничений, обусловленных размером конкрементов общего желчного протока (не более 10 мм), количеством конкрементов (единич-

ный холедохолитиаз), наличием билиарной гипертензии, отсутствием стеноза и дисфункции сфинктера Одди по данным его манометрии [26]. Выполнение ЭПД больным с выраженной билиарной гипертензией, наличием крупных и/или множественных конкрементов опасно, поскольку требует различных видов литотрипсии [31, 33, 38, 42, 44], повторных вмешательств, выполнения ЭПСТ. ЭПД может являться важным дополнением к техническим возможностям в эндоскопии панкреатобилиарной зоны, а как самостоятельная методика в ограниченных случаях.

Активное внедрение лапароскопической техники позволило расширить арсенал оперативных вмешательств при холедохолитиазе [4, 13, 34, 35]. Накопленный опыт зарубежных и отечественных хирургов позволяет по-новому взглянуть на проблему холедохолитиаза. Считается достаточно простой и эффективной процедура инструментального удаления камней из просвета холедоха диаметром менее 1 см через расширенный пузырный проток под рентгенологическим контролем или под контролем холедохоскопа [3, 15, 16]. Препятствием для успешного выполнения манипуляции в некоторых случаях могут стать крупные или множественные конкременты, узкий или аномально впадающий пузырный проток, рубцово-инфильтративный процесс в области гепатодуоденальной связки [25]. При возникновении сложности извлечения конкрементов через культю пузырного протока, применяется лапароскопическая холедохолитомия [28, 40]. Контроль за качеством санации и проходимости БДС осуществляется холангиографией и эндоскопической холедохоскопией. Операцию заканчивают ушиванием холедоха с оставлением дренажа в желчевыводящих путях. Наружное дренирование желчных протоков преимущественно осуществляют через культю пузырного протока или Т-образным дренажом через холедохотомическое отверстие. При условии прохождения эндоскопа в двенадцатиперстную кишку через терминальный отдел холедоха, в редких случаях операция завершается наложением глухого шва на стенку холедоха.

По мнению авторов, противопоказаниями для лапароскопического лечения холедохолитиаза являются:

- выраженное расширение общего желчного протока, просвет которого полностью выполнен конкрементами;
- умеренное расширение общего желчного протока с «ущемленным» камнем в ампуле большого дуоденального сосочка;

- множественные мелкие конкременты в нерасширенном или незначительно расширенном общем желчном протоке.

Среди рассмотренных малоинвазивных методов в лечении холедохолитиаза часто прослеживаются причины, препятствующие полноценному оперативному вмешательству, к которым относятся множественный и крупный холедохолитиаз, изменения в билиопанкреатодуоденальной зоне в результате хронического воспаления и перенесенных оперативных вмешательств [29]. Подобная проблема в отечественных и зарубежных статьях отображается как собирательное понятие «сложный» или «сложной формы» холедохолитиаз [19, 24]. А в лечении холедохолитиаза в этих условиях до 50% случаев прибегают к выполнению традиционного (открытого) вмешательства, как более безопасного метода.

Остается предметом дискуссии вопрос выбора оперативного вмешательства в этой сложной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардасенов Т.Б., Будзинский С.А., Панков А.Г., Бачурин А.Н., Шаповальянц С.Г. Особенности хирургического лечения сложных форм холедохолитиаза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; Т. 18 (1): 23–28.
2. Балалыкин А.С., Борисова Н.А., Глушков Н.И. Комплексное эндоскопическое лечение больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой. Тезисы докладов межрегиональной конференции хирургов. Механическая желтуха. М.; 1993: 11–12.
3. Бекбауов С.А., Котовский А.Е., Глебов К.Г. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в лечении больных с синдромом механической желтухи. *Эндоскопическая хирургия*. 2013; №4: 81–86.
4. Бобоев Б.Д. Результаты одномоментного лапароскопического лечения больных холецистохоледохолитиазом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; Т. 17 (4): 80–84.
5. Борисов А.Е., Земляной В.П., Непомнящая С.Л., Мосягин В.Б. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепеченочных желчных путей и большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2004; Т. 9 (2): 22–30.
6. Брискин Б.С., Иванов А.Э., Эктов П.В. и др. Холедохолитиаз: проблемы и перспективы. *Анналы хирургической гепатологии*. 1998; №2: 71–78.
7. Галлингер Ю.И., Будзинский А.А., Нечаев Д.А. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия. *Хирургия*. 1985; №7: 152.
8. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическая ретроградная механическая литотрипсия при холедохолитиазе. М.; 2001.
9. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза: Методическое руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов. М.; 2006.
10. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е., Унгурияну Т.В., Чевокин А.Ю. Синдром Мириззи: особенности диагностики и лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; Т. 11 (3): 7–10.
11. Деговцев Е.Н., Возлюбленный С.И., Пархоменко К.К. Минимально инвазивная диагностика и хирургическое лечение больных холецистохолангиолитиазом. Сборник материалов IV научно-практической конференции «Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний панкреато-билиарной зоны и кишечника» (Санкт-Петербург, 28–29 марта 2013 года). 2013; 46–47.
12. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. М.: Медицина; 1983.
13. Егиев В.Н., Валетов А.И., Рудакова М.Н., Мешков В.М. К выбору тактики лечения холедохолитиаза. *Эндоскопическая хирургия*. 2000; №6: 13–15.
14. Ермолов А.С., Дасаев Н.А., Юрченко С.В. Выбор лечебной тактики при обтурационной желтухе и холангите. I Моск. междунар. конгр. хир. М.; 1995: 245–246.
15. Ермолов А.С., Удовский Е.Е., Юрченко С.Е. Диагностика и лечение обструктивного холангита. *Хирургия*. 1994; №6: 3–6.
16. Зубарева Л.А., Кузовлев Н.Ф., Гальперин Э.И. Эндоскопическое удаление камней из холедоха, есть ли спорные вопросы в данной проблеме? *Хирургия*. 1994; №2: 14–17.
17. Ивачев А.С., Баулин Н.А., Ивачева Н.А. Модификация внеслизистой холедоходуоденостомии. *Клиническая хирургия*. 1991; №3: 69–70.
18. Каримов Ш.И., Ким В.Л., Юнусметов Ш.А., Беркинов У.Б., Рахманов С., Абдуллаев Ф., Алимухамедова Д.К. Место и возможности малоинвазивных вмешательств в лечении больных механической желтухой. *Эндоскопическая хирургия*. 2003; №1: 23–26.
19. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Мадды А.С. Сочетанное применение ретроградного и антеградного доступов при сложном холедохолитиазе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; Т. 18 (1): 59–62.
20. Корнилов Ю.М., Передков П.А. Профилактика и лечение осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии. Осложнения эндоскопической хирургии: материалы российского симпозиума. М.; 1996: 194–195.
21. Котовский А.Е., Гращенко С.А. Эндоскопические диагностические и лечебные вмешательства при

- желчнокаменной болезни, осложненной острым холангитом. 8-й Междунар. конгр. по эндоскоп. хир. М.; 2004: 150–152.
22. Лапкин К.В., Малярчук В.И., Нассар Х.И. Лигатурный холелитиаз и рубцовые стриктуры как ятрогенные послеоперационные заболевания желчевыводящих протоков. Тез. докл. конф. «Механическая желтуха». М.; 1993: 47–49.
 23. Луцевич Э.В., Меграбян Р.А. Назобилиарное дренирование и папиллосфинктеротомия в лечении заболеваний желчевыводящих путей. Оперативная эндоскопия пищеварительного тракта. М.; 1989.
 24. Малаханов С.Н., Балалыкин Д.А. Осложнения, ошибки и неудачи эндоскопических чрессочковых вмешательств. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2008; №2: 47–50.
 25. Майстренко Н.А., Стукалов В.В. Холедохолитиаз. СПб.: ЭЛБИ — СПб; 2000.
 26. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д. и др. Эндоскопическая баллонная дилатация сфинктера Одди при холедохолитиазе. Анналы хирургической гепатологии. 2001; Т 6 (2): 64–71.
 27. Романов Г.А., Нассар Х.И., Малярчук В.И. Комплексная диагностика и эндоскопическое лечение рецидивного и резидуального холедохолитиаза. Анналы хирургической гепатологии. 2000; №4: 98–101.
 28. Сербул М.М. Тактика и технические особенности лапароскопической холедохолитоэкстракции. Эндоскопическая хирургия. 2006; №2: 121.
 29. Шаповальянц С.Г., Ардасенов Т.Б., Паньков А.Г. и соавт. Сложный холедохолитиаз — результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; №4: 8–14.
 30. Attasaranya S., Fogel E.L., Lehman G.A. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. Med Clin North Am. 2008; 92 (4): 925–960.
 31. Bergman J.J. G. H. M., Huibregtse K. What in the current status of endoscopic balloon dilation for stone removal? Endoscopy. 1998; №30: 43–45.
 32. Bergman J.J. G. H. M., Mey S., Rauwas E.A. J., Tijssen J.G. P., Gouma D.J., Tytgat G.N. J., Huibregtse K. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. Gastrointestinal Endoscopy. 1996; 44 (6): 643–649.
 33. Bergman J.J. G. H. M., Rauws E.A. J., Fockens P., Van Berkel A.M., Bossuyt P.M. M., Tijssen J.G. P. Randomized trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. Lancet. 1997; №349: 1124–1129.
 34. Borzellino G., Rodella L., Saladino E., Catalano F., Politi L., Minicozzi A., Cordiano C. Treatment for retained common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: the rendezvous technique. Arch. Surg. 2010; 145 (12): 1145–1149.
 35. El-Geidie A.A. Is the use of T-tube necessary after laparoscopic choledochotomy? J. Gastrointest. Surg. 2010; 14 (5): 844–848.
 36. Hawes R.H., Cotton P.B., Vallon A.G. Follow-up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. Gastroenterology. 1990; №98: 1008–1012.
 37. Moreaux, Jean. Traditional Surgical Management of Common Bile Duct Stones: A Prospective Study During a 20-Year Experience. American Journal of Surgery. 1995; 169 (2): 220–226.
 38. Komatsu Y., Kawabe T., Toda N., Ohashi M., Isayama M., Tateishi K., Sato S., Koike Y., Yamagata M., Tada M., Shiratori Y., Yamada H., Inori M., Kawase T., Omata M. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones: experience of 226 cases. Endoscopy. 1998; №30: 12–17.
 39. Pereira — Lima J.C., Jacobs R., Winter U.H., Benz Catheter, Martin W.R., Adamek H.E., Riemann J.F. Longterm results (7 to 10 years) of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis. Multivariate analysis of prognostic factors for the recurrence of biliary symptoms. Gastrointestinal Endoscopy. 1998; 48 (5): 457–464.
 40. Petelin J.B. Laparoscopic common bile duct exploration. Surg. Endosc. 2003; 17 (11): 1705–1715.
 41. Prat F., Malak N.A., Pelletier G., Buffet Catheter, Fritsch J., Choury A.D., Altman Catheter, Liguory Cathete, Etienne J.P. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. Gastroenterology. 1996; №110: 894–899.
 42. Ohashi A., Tamada K., Tomiyama T., Aizawa T., Wada S., Miyata T., Nishizono T., Tano S., Sato Y., Ueno N., Kimura K. Influence of bile duct diameter on the therapeutic quality of endoscopic balloon sphincteroplasty. Endoscopy. 1999; 31 (2): 137–141.
 43. Staritz M., Ewe K. Meyer zum Buschhof KH. Endoscopic papillary dilation for the treatment of common bile duct stones and papillary stenosis. Endoscopy. 1983; №15: 197–198.
 44. Ueno N., Ozawa Y. Endoscopic sphincter dilation in patients with bile duct stones: immediate and medium-term results. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1999; 14 (8): 822–826.

REFERENCES

1. Ardasenov T.B., Budzinskiy S.A., Pankov A.G., Bachurin A.N., Shapoval'yants S.G. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya slozhnykh form kholodokholitiaz. [Features of surgical treatment of complex forms of choledocholithiasis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2013; T. 18 (1): 23–28. (in Russian).
2. Balalykin A.S., Borisova N.A., Glushkov N.I. Kompleksnoe endoskopicheskoe lechenie bol'nykh zhelch-

- nokamennoy bolezni, oslozhnennoy mekhanicheskoy zheltukhoy. [Complex endoscopic treatment of patients with gallstone disease complicated by obstructive jaundice]. Tezisy dokladov mezhtsionarnoy konferentsii khirurgov. Mekhanicheskaya zheltukha. M.; 1993: 11–12. (in Russian).
3. Bekbaev S.A., Kotovskiy A.E., Glebov K.G. Endoskopicheskie transpapillyarnye vmeshatel'stva v lechenii bol'nykh s sindromom mekhanicheskoy zheltukhi. [Endoscopic transpapillary interventions in the treatment of patients with obstructive jaundice syndrome]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2013; №4: 81–86. (in Russian).
 4. Boboev B.D. Rezul'taty odnomomentnogo laparoskopicheskogo lecheniya bol'nykh kholtsistokholodokholitiazom. [Results of simultaneous laparoscopic treatment of patients with cholecystocholodocholithiasis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2012; T 17 (4): 80–84. (in Russian).
 5. Borisov A.E., Zemlyanoy V.P., Nepomnyashchaya S.L., Mosyagin V.B. Maloinvazivnye tekhnologii v lechenii zhelchnokamennoy bolezni, oslozhnennoy porazheniem vnephechenochnykh zhelchnykh putey i bol'shogo so-sochka dvenadtsatiperstnoy kishki. [Minimally invasive technologies in the treatment of cholelithiasis, complicated by lesions of the extrahepatic biliary tract and the major duodenal papilla]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2004; T 9 (2): 22–30. (in Russian).
 6. Briskin B.S., Ivanov A.E., Ektov P.V. i. dr. Kholodokholitiaz: problemy i perspektivy. [Cholodocholithiasis: problems and prospects]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 1998; №2: 71–78. (in Russian).
 7. Gallinger Yu.I., Budzinskiy A.A., Nechaev D.A. Endoskopicheskaya papillosfinkterotomiya. [Endoscopic papillosphincterotomy]. Khirurgiya. 1985; №7: 152. (in Russian).
 8. Gallinger Yu.I., Khrustaleva M.V. Endoskopicheskaya retrogradnaya mekhanicheskaya litotripsiya pri kholodokholitiaz. [Endoscopic retrograde mechanical lithotripsy in cholodocholithiasis]. M.; 2001. (in Russian).
 9. Gallinger Yu.I., Khrustaleva M.V. Endoskopicheskaya mekhanicheskaya litotripsiya v lechenii kholodokholitiaz: Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey endoskopistov, khirurgov, gastroenterologov. [Endoscopic mechanical lithotripsy in the treatment of cholodocholithiasis: A methodological guide for endoscopists, surgeons, gastroenterologists]. M.; 2006. (in Russian).
 10. Gal'perin E. I., Akhaladze G. G., Kotovskiy A. E., Unguryanu T. V., Chevokin A. Yu. Sindrom Mirizzi: osobennosti diagnostiki i lecheniya. [Mirizzi syndrome: features of diagnosis and treatment]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2006; T 11 (3): 7–10. (in Russian).
 11. Degovtsev E.N., Vozlyublennyy S.I., Parkhomenko K. K. Minimal'no invazivnaya diagnostika i khirurgicheskoe lechenie bol'nykh kholtsistokholangiolitiazom. [Minimally invasive diagnosis and surgical treatment of patients with cholecystocholangiolithiasis]. Sbornik materialov IV nauchno-prakticheskoy konferentsii «Endoskopiya v diagnostike i lechenii zabolevaniy pankreato-biliarnoy zony i kishechnika» (Sankt-Peterburg, 28–29 marta 2013 goda). 2013; 46–47. (in Russian).
 12. Dederer Yu.M., Krylova N.P., Ustinov G.G. Zhelchnokamennaya bolezni'. [Cholelithiasis]. M.: Meditsina; 1983. (in Russian).
 13. Egiev V.N., Valetov A.I., Rudakova M.N., Meshkov V.M. K vyboru taktiki lecheniya kholodokholitiaz. Endoskopicheskaya khirurgiya. [To the choice of tactics of treatment of cholodocholithiasis]. 2000; №6: 13–15. (in Russian).
 14. Ermolov A.S., Dasaev N.A., Yurchenko S.V. Vybor lechebnoy taktiki pri obturatsionnoy zheltukhe i kholangite. [The choice of treatment tactics for obstructive jaundice and cholangitis]. I Mosk. mezhdunar. kongr. khir. M.; 1995: 245–246. (in Russian).
 15. Ermolov A.S., Udovskiy E.E., Yurchenko S.E. Diagnostika i lechenie obstruktivnogo kholangita. [Diagnosis and treatment of obstructive cholangitis]. Khirurgiya. 1994; №6: 3–6. (in Russian).
 16. Zubareva L.A., Kuzovlev N.F., Gal'perin E.I. Endoskopicheskoe udalenie kamney iz kholodokha, est' li spornye voprosy v dannoy probleme? [Endoscopic removal of stones from the cholodochus, are there any controversial issues in this problem?]. Khirurgiya. 1994; №2: 14–17. (in Russian).
 17. Ivachev A.S., Baulin N.A., Ivacheva N.A. Modifikatsiya vneslizistoy kholodokhoduodenostomii. [Modification of the extramucous cholodochoduodenostomy]. Klinicheskaya khirurgiya. 1991; №3: 69–70. (in Russian).
 18. Karimov Sh.I., Kim V.L., Yunusmetov Sh.A., Berkinov U.B., Rakhmanov S., Abdullaev F., Alimukhamedova D.K. Mesto i vozmozhnosti maloinvazivnykh vmeshatel'stv v lechenii bol'nykh mekhanicheskoy zheltukhoy. [Place and possibilities of minimally invasive interventions in the treatment of patients with obstructive jaundice]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2003; №1: 23–26. (in Russian).
 19. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Maady A.S. Sochetannoe primeneniye retrogradnogo i antegradnogo dostupov pri slozhnom kholodokholitiaz. [Combined use of retrograde and antegrade approaches with complex cholodocholithiasis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2013; T. 18 (1): 59–62. (in Russian).
 20. Kornilov Yu.M., Peredkov P.A. Profilaktika i lechenie oslozhneniy endoskopicheskoy papillosfinkterotomii. [Prevention and treatment of complications of endoscopic papillosphincterotomy]. Oslozhneniya endoskopicheskoy khirurgii: materialy rossiyskogo simpoziuma. M.; 1996: 194–195. (in Russian).
 21. Kotovskiy A.E., Grashchenko S.A. Endoskopicheskie diagnosticheskie i lechebnye vmeshatel'stva pri zhelchnokamennoy bolezni, oslozhnennoy ostrym kholangitom. [Endoscopic diagnostic and therapeutic interventions for cholelithiasis complicated by acute cholangitis].

- tis]. 8-y Mezhdunar. kongr. po endoskop. khir. M.; 2004: 150–152. (in Russian).
22. Lapkin K. V., Malyarchuk V. I., Nassar Kh. I. Ligaturnyy kholelitiyaz i rubtsyovye striktury kak yatrogennye posleoperatsionnye zabolevaniya zhelchevyvodyashchikh protokov. [Ligature cholelithiasis and cicatricial strictures as iatrogenic postoperative diseases of the biliary ducts]. Tez. dokl. konf. «Mekhanicheskaya zheltukha». M.; 1993: 47–49. (in Russian).
 23. Lutsevich E. V., Megrabyan R. A. Nazobiliarnoe drenirovanie i papillosfinkterotomiya v lechenii zabolevaniy zhelchevyvodyashchikh putey. [Nasobiliary drainage and papillosphincterotomy in the treatment of diseases of the biliary tract]. Operativnaya endoskopiya pishchevaritel'nogo trakta. M.; 1989. (in Russian).
 24. Malakhanov S. N., Balalykin D. A. Oslozhneniya, oshibki i neudachi endoskopicheskikh chressosochkovykh vmeshatel'stv. [Complications, errors and failures of endoscopic transosseous interventions]. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii. 2008; №2: 47–50.
 25. Maystrenko N. A., Stukalov V. V. Kholeldokholitiyaz. [Choleldokholithiasis]. SPb.: ELBI — SPb; 2000. (in Russian).
 26. Pantsyrev Yu. M., Shapoval'yants S. G., Fedorov E. D. i dr. Endoskopicheskaya ballonnaya dilatatsiya sfinktera Oddi pri kholeldokholitiyaze. [Endoscopic balloon dilatation of the sphincter of Oddi with choleldokholithiasis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2001; T 6 (2): 64–71. (in Russian).
 27. Romanov G. A., Nassar Kh. I., Malyarchuk V. I. Kompleksnaya diagnostika i endoskopicheskoe lechenie retsidivnogo i rezidual'nogo kholeldokholitiyaza. [Comprehensive diagnosis and endoscopic treatment of recurrent and residual choleldokholithiasis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2000; №4: 98–101. (in Russian).
 28. Serbul M. M. Taktika i tekhnicheskie osobennosti laparoskopicheskoy kholeldokholitoekstraksii. [Tactics and technical features of laparoscopic choleldokholitic extraction]. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2006; №2: 121. (in Russian).
 29. Shapoval'yants S. G., Ardasenov T. B., Pan'kov A. G. i soavt. Slozhnyy kholeldokholitiyaz — rezul'tat zapozdalogo khirurgicheskogo lecheniya zhelchnokamennoy bolezni. [Complicated choleldokholithiasis — the result of late surgical treatment of gallstone disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013; №4: 8–14. (in Russian).
 30. Attasaranya S., Fogel E. L., Lehman G. A. Choleldokholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. Med Clin North Am. 2008; 92 (4): 925–960.
 31. Bergman J. J. G. H. M., Huibregtse K. What in the current status of endoscopic balloon dilation for stone removal? Endoscopy. 1998; №30: 43–45.
 32. Bergman J. J. G. H. M., Mey S., Rauwas E. A. J., Tijssen J. G. P., Gouma D. J., Tytgat G. N. J., Huibregtse K. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. Gastrointestinal Endoscopy. 1996; 44 (6): 643–649.
 33. Bergman J. J. G. H. M., Rauws E. A. J., Fockens P., Van Berkel A. M., Bossuyt P. M. M., Tijssen J. G. P. Randomized trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. Lancet. 1997; №349: 1124–1129.
 34. Borzellino G., Rodella L., Saladino E., Catalano F., Politi L., Minicozzi A., Cordiano C. Treatment for retained common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: the rendezvous technique. Arch. Surg. 2010; 145 (12): 1145–1149.
 35. El-Geidie A. A. Is the use of T-tube necessary after laparoscopic choledochotomy? J. Gastrointest. Surg. 2010; 14 (5): 844–848.
 36. Hawes R. H., Cotton P. B., Vallon A. G. Follow-up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. Gastroenterology. 1990; №98: 1008–1012.
 37. Moreaux, Jean. Traditional Surgical Management of Common Bile Duct Stones: A Prospective Study During a 20-Year Experience. American Journal of Surgery. 1995; 169 (2): 220–226.
 38. Komatsu Y., Kawabe T., Toda N., Ohashi M., Isayama M., Tateishi K., Sato S., Koike Y., Yamagata M., Tada M., Shiratori Y., Yamada H., Inori M., Kawase T., Omata M. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones: experience of 226 cases. Endoscopy. 1998; №30: 12–17.
 39. Pereira — Lima J. C., Jacobs R., Winter U. H., Benz Catheter, Martin W. R., Adamek H. E., Riemann J. F. Longterm results (7 to 10 years) of endoscopic papillotomy for choleldokholithiasis. Multivariate analysis of prognostic factors for the recurrence of biliary symptoms. Gastrointestinal Endoscopy. 1998; 48 (5): 457–464.
 40. Petelin J. B. Laparoscopic common bile duct exploration. Surg. Endosc. 2003; 17 (11): 1705–1715.
 41. Prat F., Malak N. A., Pelletier G., Buffet Catheter, Fritsch J., Choury A. D., Altman Catheter, Liguory Catheter, Etienne J. P. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choleldokholithiasis. Gastroenterology. 1996; №110: 894–899.
 42. Ohashi A., Tamada K., Tomiyama T., Aizawa T., Wada S., Miyata T., Nishizono T., Tano S., Sato Y., Ueno N., Kimura K. Influence of bile duct diameter on the therapeutic quality of endoscopic balloon sphincteroplasty. Endoscopy. 1999; 31 (2): 137–141.
 43. Staritz M., Ewe K. Meyer zum Buschhof KH. Endoscopic papillary dilation for the treatment of common bile duct stones and papillary stenosis. Endoscopy. 1983; №15: 197–198.
 44. Ueno N., Ozawa Y. Endoscopic sphincter dilation in patients with bile duct stones: immediate and medium-term results. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1999; 14 (8): 822–826.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Евгений Владимирович Тимофеев, Эдуард Вениаминович Земцовский

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Контактная информация: Евгений Владимирович Тимофеев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ. E-mail: darrieux@mail.ru

Резюме. В обзоре представлены литературные данные о развитии представлений о наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани (ННСТ) в России и за рубежом, а также современное состояние проблемы диагностики и классификации ННСТ. Подробно рассмотрен алгоритм диагностики синдрома Марфана во временном аспекте, описаны современные представления о диагностических критериях и генетических маркерах этого заболевания. Обсуждены и подвергнуты критическому анализу основные алгоритмы выявления наследственных нарушений соединительной ткани, используемые в нашей стране — количественный и балльный подходы. Проведен сравнительный анализ информативности рекомендаций Российского кардиологического общества (2009, 2013) и Российского научного медицинского общества терапевтов (2016). Предложена своя классификация ННСТ, обоснована целесообразность выделения ряда диспластических фенотипов, характеризующихся признаками вовлечения костной системы (ВКС) — марфаноидной внешности, марфаноподобного фенотипа, пролапса митрального клапана, сочетающегося с признаками ВКС. Показана прогностическая значимость ДФ, характеризующихся ВКС, в выявлении нарушений сердечного ритма, признаков вегетативной дисфункции, морфофункциональных особенностей сердца.

Ключевые слова: наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани, пролапс митрального клапана, костные признаки дизэмбриогенеза, марфаноидная внешность.

INHERITED CONNECTIVE TISSUE DISORDERS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Eugene V. Timofeev, Eduard V. Zemtsovsky

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Eugene V. Timofeev — MD, PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: darrieux@mail.ru

Abstract. In the review there is literature data on the development of hereditary disorders (dysplasia) connective tissue (HDCT) in Russia and abroad, and the current view of the problem diagnosis and classification. Detailed Marfan syndrome diagnostic algorithm in temporal aspect describes the modern view of diagnostic criteria and genetic markers of the disease. The basic algorithms of detection of hereditary connective tissue violations (used in our country) are discussed and critically analyzed. Comparative analysis of the information content of the recommendations of the Russian society of Cardiology (2009, 2013) and Russian scientific medical society of physicians (2016) was performed. New classification of HDCT was offered, and highlighting dysplastic phenotypes (DP) are characterized by signs of the involvement of the skeletal system — marfanoid habitus, marfanoid phenotype, mitral valve prolapse, combined with signs of the involvement of the skeletal system. Also the predictive importance of DP, characterized by signs of the involvement of the skeletal system in identifying signs of heart rhythm disorders, autonomic dysfunction, morphofunctional characteristics of heart was shown.

Key words: inherited disorders (dysplasia) of connective tissue, mitral valve prolapse, bone signs of dysembryogenesis, marfanoid habitus.

Вопросы терминологии и диагностики наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) — одна из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной медицины. До настоящего времени существует терминологическая путаница и несогласованность критериев диагностики ННСТ.

История изучения ННСТ относится ко второй половине 80 годов прошлого века, когда была разработана и принята медицинской общественностью Берлинская нозология болезней соединительной ткани (1986) [35]. Под ННСТ стали понимать генетически детерминированные наследственные нарушения развития белков внеклеточного матрикса, проявляющиеся дефектами структуры и функции соединительной ткани.

Развитие представлений о ННСТ в мировой науке определялось достижениями генетики. Так, в течение последних 20 лет идет активное изучение патогенетических механизмов классифицированных ННСТ, в первую очередь — синдрома Марфана (СМ). Одним из таких цитокинов, влияющих на течение и прогноз у больных СМ, является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Известно, что TGF- β — мультипотентный цитокин, являющийся важным модулятором клеточного роста, пролиферации и дифференцировки, а также воспаления, внеклеточного матричного депонирования и апоптоза [33, 34]. TGF- β непосредственно стимулирует ангиогенез [52], регулирует активность остеобластов [33]. Полиморфизмы в гене TGF- β 1, детерминирующие продукцию ростового фактора, могут также быть полезны для прогноза восприимчивости к некоторым болезням. Дефекты функции TGF- β связаны со множеством патологических состояний и рассматриваются в двух ключевых аспектах: при повышенной сывороточной продукции в случае прогрессирования роста клеточной опухоли, фиброзе, артериальной гипертензии, остеопорозе и аутоиммунных болезнях [43, 53] и при пониженной продукции в случае раннего канцерогенеза, наследственной геморрагической телеангиэктазии, репаративных процессах и атеросклерозе [42]. В настоящее время известны две изоформы этого цитокина — TGF- β 1 и 2. Имеются данные о мутациях TGF- β 2 у больных СМ и семейной аневризмой аорты, а также первичным пролапсом митрального клапана [47, 50, 51]. Мутации в рецепторах TGF- β 1 или TGF- β 2 вызывают развитие синдрома Loeys-Dietz, имеющего сходные фенотипические проявления с СМ, такие как аневризму аорты, арахнодактилию, дуральную

эктазию. Отличительными признаками синдрома Loeys-Dietz являются: гипертелоризм (ненормальное увеличение расстояния между двумя парными органами, например, глазами), краниосиноз (преждевременная оссификация черепа и облитерация швов), расщепленное или широкое мягкое небо и генерализованная артериальная извилистость [44].

TGF- β является также регулятором костного метаболизма, что при определенных мутациях приводит к уменьшению формирования костной массы и развитию постклимактерического остеопороза [39, 53]. TGF- β 1 и 2 участвуют в общих процессах восстановления тканей и регенерации кости. Основное действие этих факторов заключается в регуляции хемотаксиса и митогенеза клеток-предшественников остеобластов и способности стимулировать депозицию коллагеновой матрицы при заживлении ран и восстановлении кости [41]. Кроме того, эти факторы роста ускоряют формирование кости посредством возрастания скорости пролиферации стволовых клеток, а также, до некоторой степени, подавляют формирование остеокластов, т. е. резорбцию кости [37, 38].

В. М. Яковлев, понимая глубину отставания отечественной генетики, предложил опираться на признаки дизэмбриогенеза и ввел термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) [32]. Под ДСТ он предлагал понимать генетически детерминированные нарушения развития внеклеточного матрикса, ведущие к расстройству гомеостаза в виде различных дефектов функции органов с прогрессивным течением. Таким образом, определение ДСТ в целом дублирует дефиницию Берлинской нозологии, с важным дополнением — ДСТ приписывается прогрессивность течения.

Тогда же было предложено деление ДСТ на дифференцированные (моногенные заболевания, к которым относят синдром Марфана, Элерса-Данло и др.) и недифференцированные или неклассифицированные согласно терминологии Российского общества кардиологов [5]. При этом В. М. Яковлевым не были сформулированы критерии диагностики, за что концепция ДСТ часто подвергается справедливой критике.

Что касается моногенных ННСТ, то сегодня известно более 250 таких наследственных заболеваний, подавляющее большинство из которых встречается весьма редко [3, 11]. Более известными и относительно часто встречающимися моногенными заболеваниями являются СМ, СЭД и несовершенный остеогенез. Их выявление основано на международных согласо-

ванных диагностических критериях — для диагностики СМ используются Гентские критерии (ГК) (1996, пересмотр 2010) [40, 45], для СЭД — Вильфраншская классификация (1998, пересмотр 2017) [36, 48]. Частота этих моногенных форм ННСТ сравнительно невелика — распространенность СМ и СЭД составляет примерно 1 на 5 тыс. населения. В недавно вышедшем пересмотре СЭД выделено 13 подтипов, среди которых наиболее распространены гипермобильный, классический и сосудистый. Однако современные подходы к диагностике подтипов СЭД основаны на генетических исследованиях, весьма дорогостоящих и малодоступных в наших условиях [49].

Подходы к диагностике неклассифицированных ННСТ (по В.М. Яковлеву — недифференцированных) до сих пор остаются несогласованными. Довольно долго в российской практической медицине использовался упрощенный количественный подход, основанный на выявлении условно избранного числа внешних и/или висцеральных признаков дизэмбриогенеза. Общее число таких признаков около 300 и в разных исследованиях оценивалось от 16 стигм ДЭГ до 37. Разным был и диагностический порог, необходимый для выявления ННСТ — от 2 до 6–8. Были попытки введения дифференцированного подхода для выявления ДСТ среди лиц мужского и женского полов — четыре признака для женщин и пять для мужчин. В результате полученные разными исследователями данные оказались практически несопоставимыми.

Между тем, не вызывает сомнений то, что чувствительность и специфичность отдельных признаков в выявлении ННСТ совершенно различна. Ранее было показано, что такие признаки как миопия, сколиотическая деформация позвоночника (СДП) и астеническое телосложение (АТК) имеют низкую чувствительность, в то время как наибольшей чувствительностью обладают арахнодактилия (АРД), деформации грудной клетки (ДГК), выраженная гипермобильность суставов (ГМС), повышенная растяжимость кожи [1].

Очевидно, что при использовании порога в три и более внешних признака создаются условия для гипердиагностики ДСТ, поскольку при таком подходе достаточно наличия трех низкоспецифичных и чрезвычайно распространенных признаков (сколиоз, плоскостопие, миопия) для принятия решения о наличии ДСТ. Примером, иллюстрирующим прямую зависимость между числом использованных признаков дизэмбриогенеза (ДЭГ) и представлением

о распространенности ДСТ, могут быть данные Г.И. Нечаевой (2006), которая при таком подходе определила распространенность ДСТ среди практически здорового молодого населения в 85,4%. Столь высокая частота выявления СТД свидетельствует о необходимости согласования определения понятия и об опасности гипердиагностики этих состояний при включении в эту группу не только лиц с доклиническими формами патологии или небольшими отклонениями структуры и функции соединительной ткани, но и большого числа практически здоровых лиц.

Еще в 1987 г. Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашовой была предпринята попытка разделения признаков, использующихся для выявления ДСТ, на главные и второстепенные. К главным признакам авторы отнесли в основном костные признаки (плоскостопие, высокое арковидное небо, ДГК, АРД), к второстепенным — аномалии ушных раковин, зубов, артралгии, вывихи и подвывихи суставов, грыжи. Однако и этот довольно прогрессивный подход не учитывал то обстоятельство, что помимо внешних стигм ДЭГ следует выявлять висцеральные признаки, а разные внешние признаки имеют различную диагностическую мощност.

Принципиально иным оказался балльный подход к оценке ДСТ. Первоначально такой подход был предложен В.М. Яковлевым и Г.И. Нечаевой (1994) [31], позже подобные шкалы разрабатывались и другими авторами [12, 24]. Исследователями предпринималась попытка уточнить диагностическую значимость отдельных внешних и висцеральных стигм, а также биохимических признаков ДСТ, определив диагностический вес этих признаков (в баллах) с использованием процедуры последовательного анализа по Вайльду. Эта процедура предполагает определение весов (диагностических коэффициентов) каждого из признаков. При этом достижение некоего порогового значения по сумме баллов, присвоенных каждому из признаков и полученных расчетным путем, позволяет ставить диагноз. При всей внешней привлекательности предлагаемый подход имеет ряд существенных недостатков.

И.И. Ивановой с соавт. (2016) [10] проведен сравнительный анализ описанных выше подходов. Отмечается, что, несмотря на довольно тщательный подбор критериев и относительно высокую воспроизводимость, они содержат много признаков, имеющих субъективное толкование. К таким признакам были отнесены, в первую очередь, кожно-мышечные стигмы:

тонкая бархатистая кожа, кожа как «замша», приросшие мочки ушей, гипертелоризм глаз, голубые склеры, слабость мышц живота. Таким образом, наиболее надежными являются КП ДЭГ, при оценке которых удастся добиться наибольшего объективизма. Наиболее принципиальный, с нашей точки зрения, недостаток балльной системы оценки ДСТ не может быть разрешен в рамках такого подхода.

Мы предлагаем решать эту проблему с позиций существования различных диспластических фенотипов [6]. Комитет экспертов РКО (ранее ВНОК) в 2009 г. предложил первые российские рекомендации по диагностике ННСТ (пересмотр 2013) [19, 20], согласно которым следует выделять классифицируемые (т.н. моногенные ННСТ — СМ, СЭД, несовершенный остеогенез и др.) и неклассифицированные формы. Последние, в свою очередь, подразделяются на ряд наследственных синдромов (в первую очередь — пролапса митрального клапана) [15–18, 46] и группу диспластических фенотипов (ДФ), к которым отнесены марфаноподобный фенотип (МПФ), марфаноидная внешность (МВ), синдром ГМС, элерсиподобный, смешанный и неклассифицируемый фенотипы. Алгоритм диагностики МВ и МПФ основан на оценке вовлечения костной системы (ВКС), описанной в пересмотре ГК СМ.

Для понимания целесообразности выделения группы ДФ, характеризующихся признаками ВКС, и правомерности использования диагностических критериев этих ДФ, следует подробно рассмотреть этапы развития представлений о СМ и подходы к его диагностике.

Диагностика СМ за последнее время претерпела существенные изменения. Первые попытки систематизировать клинические проявления заболеваний соединительной ткани принадлежат V. McKusick (1955). В то время уже было известно, что СМ — заболевание с чрезвычайно широким спектром клинических проявлений со стороны различных органов и систем. Одним из наиболее клинически значимых проявлений, нередко обуславливающих исход заболевания, является расширение аорты. При этом отмечалось, что аневризма аорты может развиваться в любом возрасте, что затрудняет диагностику СМ [13].

Первые согласованные диагностические критерии, получившие названия Гентских (ГК), были приняты только в 1996 г., после определения роли фибриллина (FBN) в патогенезе СМ [40]. Тогда стало ясно, что наличие семейного анамнеза без клинических проявлений не является основанием для постановки этого диагно-

за. Таким образом, целью разработки ГК явилось стремление уменьшить гипердиагностику этого заболевания. Основным принципом ГК (1996) является оценка проявлений заболевания по различным системам организма: опорно-двигательной, кожной, зрительной, сердечно-сосудистой и пр.

Клинические и фенотипические проявления со стороны различных систем были разделены на большие и малые. При выявлении больших признаков говорили о патологических изменениях в той или иной системе, малых — о вовлечении той или иной системы. Диагноз устанавливался при наличии патологических изменений соединительной ткани не менее чем в двух системах органов и признаков вовлечения третьей системы. При наличии данных семейного анамнеза или генетического подтверждения мутации гена *FBN1* достаточно выявить патологические изменения со стороны одной из систем и признаки вовлечения в другой.

Основные внешние проявления СМ, наиболее часто обращающие на себя внимание клиницистов, — костные [2]. К костным признакам отнесены килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки, АРД, нарушения соотношения пропорций тела (ДСМ), высокое арковидное небо, плоскостопие, СДП. Наличие четырех любых признаков из этого числа позволяет выявить ВКС в диспластический процесс.

Несмотря на несомненные достоинства этого алгоритма, позволяющего выявлять СМ в 95–97% случаев, ГК 1996 года имели ряд недостатков, что привело к пересмотру Гентской нозологии (2010) [45]. Новые рекомендации заметно упростили процедуру выявления СМ. Было введено понятие системное вовлечение соединительной ткани (СВСТ), для оценки которого предложена балльная оценка наиболее специфичных для СМ признаков. Впервые были выделены два наиболее специфичных клинических проявления СМ — расширение аорты и эктопия хрусталика. Диагноз СМ может быть поставлен по наличию одного из этих проявлений при выявлении не менее семи баллов по шкале СВСТ. Возросла также значимость результатов генетического обследования — доказанный дефект *FBN1* является одним из наиболее значимых факторов, позволяющих установить диагноз.

Как уже было сказано, в шкалу СВСТ включены признаки, наиболее специфичные для распознавания СМ — часть из них характеризует изменения со стороны внутренних органов, выявление которых невозможно без прове-

дения дополнительных исследований. Основная же часть признаков, входящих в шкалу СВСТ, характеризует ВКС. Однако в пересмотре ГК (2010) есть некоторые изменения со стороны отдельных признаков по сравнению с ГК (1996). Так, авторы ревизованных ГК (2010) в качестве наиболее специфичного признака называют АРД, присваивая ей три балла в том случае, если выявляются оба симптома — большого пальца и запястья, разное количество баллов присваивается килевидной и воронкообразной ДГК, для выявления СМ более специфичным оказывается первый вариант. В пересмотре ГК появилось также несколько признаков, отсутствовавших в ГК (1996) — вальгусная деформация стопы, лицевые дизморфии, в то время как арковидное небо из перечня костных признаков в ГК (2010) было исключено.

В то же время, алгоритм диагностики СМ, описанный в ГК (1996) и основанный на оценке вовлечения со стороны отдельных систем, оказался перспективным для выделения таких ДФ как МВ и МПФ. Согласно рекомендациям РКО (2013), для диагностики МВ и МПФ необходимо выявление признаков ВКС. О ВКС следует говорить при наличии не менее четырех КП ДЭГ при обязательном сочетании АРД и ДСМ. К другим КП, входящим в алгоритм ВКС относят: килевидную и воронкообразную ДГК, СДП, плоскостопие, вальгусную деформацию стопы, арковидное небо, лицевые дизморфии (нарушение прикуса, нарушения роста зубов и другие).

Таким образом, диагностика ДФ марфановидного континуума основана на выявлении ВКС. При этом о МВ можно говорить при наличии ВКС без признаков поражения сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также зрительного аппарата. Напротив, для диагностики МПФ необходимо, кроме признаков ВКС, выявление значимых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в первую очередь — расширения аорты.

В алгоритм диагностики ВКС, как уже было сказано, положен принцип оценки вовлечения отдельных систем, заимствованный из ГК (1996). В то же время сам набор костных стигм ДЭГ, учитывающийся в выявлении ВКС, был скорректирован после выхода в свет ревизованных ГК (2010). При этом авторы рекомендаций РКО допускают использование более мягких пороговых значений для ДСМ.

ДСМ называют изменение длинниковых размеров скелета и согласно Гентской нозологии для выявления СМ необходимо выполне-

ние одновременно обоих коэффициентов долихостеномелии (КД) — отношение размаха рук к росту ($PP: P > 1,05$ и соотношение верхнего сегмента тела к нижнему ($B: H < 0,86$). В таком случае присваивается всего один балл СВСТ. Таким образом, ДСМ является сравнительно низко специфичным признаком для диагностики СМ.

Для диагностики ВКС согласно рекомендациям РКО оказывается достаточным выполнение хотя бы одного КД, при этом снижен и диагностический порог для каждого из них — $PP: P > 1,03$ и $B: H < 0,89$. Само собой разумеется, что использование различных пороговых значений ДСМ существенно влияет на частоту выявления этого признака [26].

Неоднозначна также оценка такого КП как АРД, включающего симптомы большого пальца и запястья. Согласно ГК (2010), при выявлении одновременно обоих симптомов АРД присваивается три балла системного вовлечения, при выявлении какого-либо одного из симптомов — один балл. Таким образом, АРД является одним из наиболее важных и специфичных признаков в шкале СВСТ. Между тем, в действующем алгоритме ВКС диагностическая мощность отдельных симптомов АРД не оценена [8].

Представляется также необоснованным удаление из числа КП, участвующих в алгоритме ВКС, такого признака как высокое арковидное небо. Это связано, по-видимому, с отсутствием общепринятых диагностических порогов этого признака — *за норму обычно принимают 8–16 мм*, однако есть основания считать, что такой подход к оценке высокого неба у лиц молодого возраста чреват гипердиагностикой [1].

В то же время, клиническое значение имеют не только КП, выявления которых достаточно для заключения о ВКС. Известно, что костные дизморфии часто сочетаются с кардиальными стигмами дизэмбриогенеза, оказывают влияние на формирование сердечных аритмий [4] и развитие склеро-дегенеративных поражений аорты [30].

Однако описанный выше подход, основанный на необходимости выделения ряда ДФ, признается до сих пор не всеми исследователями. Несмотря на то, что с момента первого упоминания о диспластических фенотипах прошло уже более 10 лет [5, 9], исследования, посвященные анализу клинической значимости ДФ, очень немногочисленны. Большинство же работ, вышедших за этот период, по-прежнему опирается на устаревшие подходы к диагностике ННСТ, в ряде случаев авторы вообще не

указывают методы диагностики ДСТ. В основном используется количественный подход без попыток разделить группу ДСТ на какие-либо ДФ.

В 2016 году были опубликованы Национальные рекомендации, разработанные группой экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) [21]. В них по-прежнему используется термин «дисплазии соединительной ткани». Согласно этим рекомендациям, следует выделять генетически обусловленные синдромные формы ДСТ (СМ, СЭД, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и мультифакторные — недифференцированные ДСТ, которые имеют генетическую основу, но проявляются под воздействием многих факторов.

В рекомендациях РНМОТ предлагается выделение трех групп ДСТ: I группа относится к лицам моложе 35 лет, II и III используется для диагностики ДСТ у лиц старше 35 лет. Наравне с синдромными формами ДСТ, к I группе авторами отнесены и лица, имеющие лишь АТК и ДГК и/или деформацию позвоночника 1–2 степени даже при отсутствии изменений со стороны внутренних органов. Пациентам этой группы авторы рекомендаций предлагают изменение образа жизни, а при наличии синдромных форм ДСТ — медикаментозное и хирургическое лечение.

Следует отметить, что в алгоритме оценки ДСТ во всех трех группах обязательным является наличие АТК, из чего можно заключить, что у лиц с другим типом телосложения авторы рекомендаций РНМОТ (2016) диагностировать ДСТ не считают возможным. В ряде случаев (III группа ДСТ) только выявления АТК оказывается достаточно для предложений по изменению образа жизни и обучения пациента программам, в которые входят гимнастика

и изменение характера питания. При этом отмечается, что для лиц старше 35 лет наличие АТК может рассматриваться как вариант нормы. Кроме того, РНМОТ предлагают выделять 30 клинко-функциональных синдромов, охватывающих практически все разделы медицины — кардиологию, гематологию, акушерство и гинекологию, урологию, неврологию, косметические проблемы и т. д. вплоть до синдрома внезапной смерти.

Таким образом, вопросы диагностики и классификации ННСТ остаются одной из наиболее сложных и спорных проблем современной медицины. В настоящее время на территории России действуют рекомендации РКО и РНМОТ, содержащие противоречивую информацию. В то же время большинством исследователей используются количественные и балльные подходы. Это приводит к невозможности сопоставления результатов, получаемых в разных исследованиях.

Однако, несмотря на принципиальные различия названных подходов, следует отметить тот факт, что большинство признаков, входящих в эти алгоритмы, характеризует вовлечение в диспластический процесс костной ткани — деформации грудной клетки и позвоночника, симптомы АРД и коэффициенты ДСМ, плоскостопие, высокое небо и другие лицевые дизморфии. При этом в рекомендациях РКО в качестве высокоспецифичных признаков выделены АРД и ДСМ. Костные признаки ДЭГ входят в диагностический алгоритм синдрома Марфана и ряда диспластических фенотипов, таких как МВ и МПФ. Кроме уже названных ДФ, предлагается оценивать признаки ВКС у пациентов с ПМК [7]. Это представляется целесообразным в свете ГК (2010), где ПМК рассматривается как один из признаков СМ.

Исходя из вышесказанного, формируется совокупность состояний, общим для которых

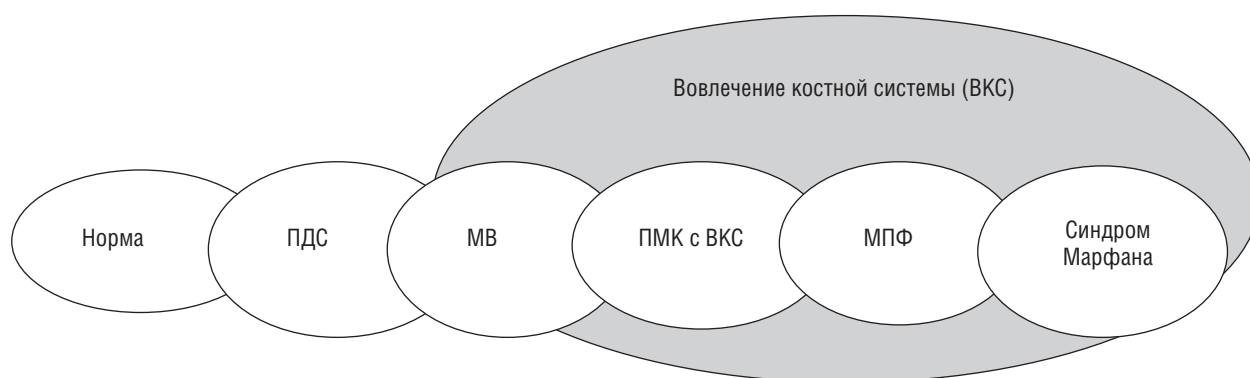


Рис. 1. Диспластические фенотипы марфаноидного континуума

является ВКС. Мы предлагаем рассматривать эти состояния в рамках некой диспластической протяженности — марфаноидного континуума, где с одной стороны располагается норма, а с другой — СМ (рис. 1). Признаки ВКС являются общими для этих ДФ. Также мы считаем важным оценивать наличие признаков ВКС у лиц с пролабированием створок митрального клапана (ПМК с ВКС). Ближе к СМ в рамках марфаноидного континуума расположен марфаноподобный фенотип (МПФ), который характеризуется признаками ВКС и вовлечением других систем — в первую очередь, со стороны ССС (расширение аорты, клинически значимые нарушения сердечного ритма, развитие кардиомиопатии) [29]. Кроме того, следует выделять группу лиц с повышенной диспластической стигматизацией (ПДС), о которой следует говорить при наличии большого числа низкоспецифичных КП ДЭГ при отсутствии вовлечения других систем организма.

Таким образом, на основании фенотипического обследования может быть выделена группа лиц, имеющая признаки ВКС. Дальнейшая идентификация ДФ, характеризующихся признаками ВКС, требует выявления определенных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы — выбухание створок митрального клапана (ПМК с ВКС) или пограничного расширения аорты (МПФ).

Прогностическое значение этих ДФ показано весьма убедительно. Установлено, что даже в молодом возрасте у таких пациентов чаще выявляются сердечные аритмии [25] и проявления вегетативной дисфункции [22, 23], нередко у них обнаруживаются признаки кардиомиопатии, проявляющиеся снижением циркулярной систолической деформации ЛЖ [14, 29] на фоне относительно большей его толщины [27]. Оценен вклад ВКС в развитие остеопении у молодых мужчин с недостаточностью питания [28]. Есть данные, что признаки ВКС могут рассматриваться как самостоятельный предиктор фибрилляции предсердий и склеро-дегенеративных поражений аорты у лиц старших возрастных групп [4, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к диагностике и классификации ННСТ в нашей стране остаются несогласованными. Применение количественного и балльного подходов к выявлению так называемой ДСТ, не позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты. Алгоритм, из-

ложенный в рекомендациях PHMOT (2016), учитывающий наличие только одного признака (деформации грудной клетки и/или позвоночника) у лиц с астеническим типом конституции не только приводит к существенной гипердиагностике ДСТ, но и не позволяет оценить вклад других дизморфий в морфофункциональные характеристики сердечно-сосудистой системы. Выявление ДФ, характеризующихся признаками вовлечения костной системы, позволяет стратифицировать риск расширения аорты, развития значимых нарушений сердечного ритма, выраженности вегетативной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Е.Л. Алгоритм диагностики синдрома соединительнотканной дисплазии сердца и ассоциированная с ним патология эзофагогастроудоденальной зоны: Дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб., 2003: 170.
2. Блиникова О.Е., Румянцев В.А. Нагруженность «неспецифическими признаками» больных с синдромом Элерса-Данлоса и синдромом Марфана. Альманах «Исцеление». 2001; 5: 153–154.
3. Горбунова В.Н., Кадурина Т.И. Молекулярно-генетические основы и общая характеристика наследственных нарушений соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. М.-Тверь-СПб.: ООО РГ «ПРЕ100»; 2010: 22–32.
4. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: Дисс... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2009: 146.
5. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. СПб.; 2007: 80.
6. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. [и др.] Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013; 102: 38–44.
7. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика первичного пролапса митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2014; 113 (9): 54–60.
8. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8 (4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.
9. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В. [и др.] Возрастные аспекты проблемы диагностики наслед-

- ственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (2S-2): 63–68.
10. Иванова И.И., Макарова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Иванова А.А. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей. Экология человека. 2016; 3: 24–29.
11. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб. ЭЛБИ. 2009: 714.
12. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник ивановской медицинской академии. 2014; 19 (3): 5–11.
13. Лунева Е.Б., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Пересмотр Гентских критериев диагностики синдрома Марфана (перевод). Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011; 1:1–6.
14. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л. [и др.] Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101.
15. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. [и др.] Анализ деформации миокарда левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2011; 3 (4): 134–141.
16. Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Реева С.В. Алгоритм диагностики и тактика ведения пациентов с пролапсом митрального клапана. Российский семейный врач. 2011; 15 (2): 4–8.
17. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В. [и др.] Систолическая и диастолическая функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (1): 26–31.
18. Малев Э.Г., Пшепий А.Р., Васина Л.В. [и др.] Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2013; 2: 12–17.
19. Наследственные нарушения соединительной ткани. Рекомендации Российского кардиологического общества. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6S5): 1–24.
20. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рекомендации (первый пересмотр) Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2013; 99 (1S1): 1–32.
21. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (1): 2–76.
22. Реева С.В., Малев Э.Г., Панкова И.А. [и др.] Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью. Российский кардиологический журнал. 2013; 99: 23–27. DOI: 10.15829/1560–4071–2013–1–23–27
23. Реева С.В., Малев Э.Г., Тимофеев Е.В. [и др.] Вегетативная дисфункция и нарушения реполяризации на ЭКГ покоя и нагрузки у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью и пролапсом митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2015; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560–4071–2015–07–84–88
24. Смольнова Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани. Клиническая медицина. 2013;10: 43–48.
25. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2011: 169.
26. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю. [и др.] Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Трансляционная медицина. 2013; 21: 62–69.
27. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31.
28. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В. [и др.] Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8 (6): 42–49. DOI: 10.17816/PED8642–49.
29. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью Кардиология. 2018; 58 (S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435.
30. Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеро-дегенеративных поражений аортального клапана сердца. Автор. дис... уч. ст. канд. мед. наук. СПб.; 2010: 21.
31. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Изд. Омской государственной мед. Академии. 1994: 217.
32. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А., Глозов А.В. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. Симпозиум «Врожденные дисплазии соединительной ткани». Тезисы. Омск. 1990: 3–5.
33. Alliston T. TGF- regulation of osteoblast differentiation and bone matrix properties. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2006; 6 (4): 349–350.
34. Annes J.P., Munger J.S., Rifkin D.B. Making sense of latent TGF-beta activation. J Cell Sci. 2003; 116 (2): 217–24.

35. Beighton P., De Paepe A., Danks D. [et al.] International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue (Berlin, 1986). *Am. J. of Medical Gen.* 1988; 29: 581–594.
36. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. [et al.] Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics.* 1998; 77 (1): 31–37.
37. Begbie M.E., Wallace G.M., Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad M-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J.* 2003; 79 (927): 18–24.
38. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001; 7 (3): 178–94.
39. Centrella M., McCarthy T. L., Canalis E. Transforming growth factor β is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 2869–2874.
40. De Paepe A., Devereux R. B., Deitz H. C. [et al.] Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 1996; 62: 417–426.
41. Garcia-Alvarez J., Ramirez R., Checa M. [et al.] Tissue inhibitor of metalloproteinase — 3 is up — regulated by transforming growth factor — β 1 in vitro and expressed in fibroblastic foci in vivo in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res.* 2006; 32: 201–214.
42. Grainger D. J., Mosedale D. E., Metcalfe J. C., Weissberg P. L., Kemp P. R. Active and acid-activatable TGF- β in human sera, platelets and plasma. *Clin Chim Acta.* 1995; 235 (1): 11–31.
43. Li B., Khanna A., Sharma V. [et al.] TGF — β 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hypertension.* 1999; 33 (2): 271–275.
44. Loeys B. L., Chen J., Neptune E. R. [et al.] A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005; 37 (2): 275–81.
45. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al.] The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47 (7): 476–785.
46. Malev E., Reeva S. V., Timofeev E. V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiology in the Young.* 2014; 24 (4): 694–701.
47. Malev E. G., Reeva S. V., Pshepy A. R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal.* 2016; 37 (1): 749–750.
48. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology.* 2006; 45: 502–507.
49. Malfait F., Francomano C., Byers P. [et al.] The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet.* 2017; 175 (1): 8–26.
50. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. [et al.] Heterozygous TGF- β R2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36 (8): 855–60.
51. Pannu H., Fadulu V. T., Chang J. [et al.] Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation.* 2005; 112 (4): 513–20.
52. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8 (1): 21–43.
53. Yamada Y., Miyauchi A., Goto J. [et al.] Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res.* 1998; 13 (10): 1569–76.

REFERENCE

1. Belyaeva E. L. Algoritm diagnostiki sindroma soedinitel'notkannoj displazii serdca i associirovannaya s nim patologiya ehzofagogastrodudenal'noj zony [Diagnosis algorithm of heart connective tissue dysplasia syndrome and associated with him pathology esophagogastrodudenal]: [Disertation] SPb.; 2003: 170. (in Russian).
2. Blinnikova O. E., Rumyantseva V. A. Nagruzhenost' «nespecificheskimi priznakami» bol'nyh s sindromom Ehlersa-Danlosa i sindromom Marfana [Response “non-specific signs” of patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome]. *Al'manah «Isceleenie».* 2001; 5: 153–154. (in Russian).
3. Gorbunova V. N., Kadurina T. I. Molekulyarno-geneticheskie osnovy i obshchaya harakteristika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani [Molecular and genetic bases and general characteristics of hereditary connective tissue violations]. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizheniya i perspektivy: Rossijskij sbornik nauchnyh trudov s mezhdunarodnym uchastiem. M.-Tver' — SPb.: OOO RG «PRE100»; 2010: 22–32. (in Russian).*
4. Davtyan K. U. Displasticheskie sindromy i fenotypy kak vozmozhnyj prediktor razvitiya fibrillyacii predserdij u bol'nyh s ishemicheskoj boleznyu serdca [Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible Predictor of the development of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease]: [Disertation] SPb.; 2009: 146. (in Russian).
5. Zemcovskij E. V. Displasticheskie fenotypy. Displasticheskoe serdce. Analiticheskij obzor [Dysplastic phenotypes. Displastic heart. Analytical review]. SPb.; 2007: 80. (in Russian).
6. Zemcovskij E. V., Malev E. G., Reeva S. V. [i dr.] Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy [Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2013; 102: 38–44. (in Russian).
7. Zemcovskij E. V., Malev E. G., Reeva S. V. Sistemnoe vovlechenie soedinitel'noj tkani i vovlechenie soe-

- dinitel'noj tkani serdca kak vazhnaya karakteristika pervichnogo prolapsa mitral'nogo klapana [Systemic involvement of connective tissue and the heart as important characteristics of primary mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014; 113 (9): 54–60. (in Russian).
8. Zemcovskij E. V., Timofeev E. V., Malev E. G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. kakaya iz dvuh deystvuyushchih nacional'nyh rekomendacij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable?]. Pediatr. 2017; 8 (4): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18. (in Russian).
 9. Zemcovskij E. V., Parfenova N. N., Reeva S. V. [i dr.] Vozrastnye aspekty problemy diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkcii soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue] Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14 (2S-2): 63–68. (in Russian).
 10. Ivanova I. I., Makarova I. I., Gnusaev S. F., Koval' N. Y., Ivanova A. A. Sravnitel'naya karakteristika metodov diagnostiki displazii soedinitel'noj tkani u detej [Comparison of diagnostic methods for connective tissue Dysplasia in children]. Ekologiya cheloveka. 2016; 3: 24–29. (in Russian).
 11. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziya soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlya vrachej [Connective tissue dysplasia. Guide for physicians]. SPb. EHLBI. 2009: 714. (in Russian).
 12. Kadurina T. I., Abbakumova L. N. Displaziya soedinitel'noj tkani: put' k diagnozu [Connective tissue Dysplasia: the path to diagnosis]. Vestnik ivanovskoj medicinskoj akademii. 2014; 19 (3): 5–11. (in Russian).
 13. Luneva E. B., Korshunova A. L., Zemcovskij E. V. Peresmotr Gentskih kriteriev diagnostiki sindroma Marfana (perevod) [Revision of the diagnostic criteria for Marfan syndrome (translation)]. Byulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i ehndokrinologii im. V. A. Almazova. 2011; 1: 1–6. (in Russian).
 14. Luneva E. B., Malev E. G., Korshunova A. L. [i dr.] Proyavleniya kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana i marfanoidnoj vneshnost'yu [Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus]. Pediatr. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101. (in Russian).
 15. Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V. [i dr.] Analiz deformacii miokarda levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular myocardial deformation analysis in patients with mitral valve prolapse]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2011; 3 (4): 134–141. (in Russian).
 16. Malev E. G., Zemcovskij E. V., Timofeev E. V., Reeva S. V. Algoritm diagnostiki i taktika vedeniya pacientov s prolapsom mitral'nogo klapana [An algorithm of diagnosis and management of patients with prolapse of the mitral valve]. Rossijskij semejnyj vrach. 2011; 15 (2): 4–8. (in Russian).
 17. Malev E. G., Reeva S. V., Timofeev E. V. [i dr.] Sistolicheskaya i diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Systolic and diastolic function of left ventricle in mitral valve prolapse]. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2012; 13 (1): 26–31. (in Russian).
 18. Malev E. G., Pshepij A. R., Vasina L. V. [i dr.] Remodelirovanie miokarda i diastolicheskaya disfunkciya levogo zheludochka pri prolapse mitral'nogo klapana [Left ventricular remodelling and diastolic dysfunction in mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 2: 12–17. (in Russian).
 19. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rekomendacii Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009; 8 (6S5): 1–24. (in Russian).
 20. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rekomendacii (pervyy peresmotr) Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva [Hereditary connective tissue disorders. Recommendations of the Russian society of cardiology. First revision]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99 (1S1): 1–32. (in Russian).
 21. Nacional'nye rekomendacii Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitacii pacientov s displaziyami soedinitel'noj tkani. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 11 (1): 2–76. (in Russian).
 22. Reeva S. V., Malev E. G., Pankova I. A. [i dr.] Vegetativnaya disfunkciya u lic molodogo vozrasta s prolapsom mitral'nogo klapana i marfanoidnoj vneshnost'yu [Autonomous dysfunction in young patients with mitral valve prolapse and Marfanoid habitus]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 99: 23–27. (in Russian).
 23. Reeva S. V., Malev E. G., Timofeev E. V. [i dr.] Vegetativnaya disfunkciya i narusheniya repolyarizacii na EHKG pokoya i nagruzki u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu i prolapsom mitral'nogo klapana [Vegetative dysfunction and repolarization disorders on resting ECG and in exertion in younger persons with marfanoid phenotype and mitral valve prolapse]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015; 123: 84–88. DOI: 10.15829/1560–4071–2015–07–84–88. (in Russian).
 24. Smol'nova, T. Y. Osobennosti gemodinamiki i ee svyaz' s nekotorymi klinicheskimi proyavleniyami u zhenshchin pri displazii soedinitel'noj tkani [Hemodynamic features and its relationship with some clinical symptoms in women with connective tissue dysplasia]. Klinicheskaya medicina. 2013; 10: 43–48. (in Russian).
 25. Timofeev E. V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov i fenotipov i ih vzaimosvyaz' s osobennostyami

- serdechnogo ritma u lic molodogo vozrasta [The prevalence of Dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the cardiac rhythm in young age] [Disertation]. SPb.; 2011: 169. (in Russian).
26. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Lobanov M. Y. [i dr.] Dolichostenomeliya kak kriterij diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus] *Translyacionnaya medicina*. 2013; 21: 62–69. (in Russian).
 27. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Malev E. G., Zemcovskij E. V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti i morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri ehtom displasticheskom fenotipe [A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevent to this dysplastic phenotype]. *Pediatr*. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31. (in Russian).
 28. Timofeev E. V., Belousova T. I., Vyutrih E. V. [i dr.] Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani i laboratornye markery kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2017; 8 (6): 42–49. (in Russian).
 29. Timofeev E. V., Malev E. G., Zemcovskij E. V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S4): 29–36. (in Russian).
 30. Hasanova S. I. Rol' soedinitel'notkannoj displazii v formirovanii sklero-degenerativnyh porazhenij aortal'nogo klapana serdca [The role of connective tissue dysplasia in shaping sclerodegenerative aortic heart valve lesions]. Avtor. dis... uch. st. kand. med. nauk. SPb.; 2010: 21. (in Russian).
 31. Yakovlev V. M., Nechaeva G. I. Kardio-respiratornye sindromy pri displazii soedinitel'noj tkani [Cardio-respiratory syndromes with connective tissue dysplasia]. *Izd. Omskoj gosudarstvennoj med. Akademii*. 1994: 217. (in Russian).
 32. Yakovlev V. M., Nechaeva G. I., Viktorova I. A., Glovov A. V. Terminologiya, opredelennaya s pozicij kliniki, klassifikaciya vrozhdennoj displazii soedinitel'noj tkani [Terminology defined by the positions of the clinic classification of congenital connective tissue dysplasia]. *Simposium «Vrozhdennye displazii soedinitel'noj tkani»*. Tezisy. Omsk. 1990: 3–5. (in Russian).
 33. Alliston T. TGF- regulation of osteoblast differentiation and bone matrix properties. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006; 6 (4): 349–350.
 34. Annes J. P., Munger J. S., Rifkin D. B. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci*. 2003; 116 (2): 217–24.
 35. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue (Berlin, 1986). *Am. J. of Medical Gen.* 1988; 29: 581–594.
 36. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. [et al.] Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 77 (1): 31–37.
 37. Begbie M. E., Wallace G. M., Shovlin C. L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad M-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J*. 2003; 79 (927): 18–24.
 38. Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001; 7 (3): 178–94.
 39. Centrella M., McCarthy T. L., Canalis E. Transforming growth factor β is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 2869–2874.
 40. De Paepe A., Devereux R. B., Deitz H. C. [et al.] Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1996; 62: 417–426.
 41. Garcia-Alvarez J., Ramirez R., Checa M. [et al.] Tissue inhibitor of metalloproteinase — 3 is up — regulated by transforming growth factor — β 1 in vitro and expressed in fibroblastic foci in vivo in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res*. 2006; 32: 201–214.
 42. Grainger D. J., Mosedale D. E., Metcalfe J. C., Weissberg P. L., Kemp P. R. Active and acid-activatable TGF- β in human sera, platelets and plasma. *Clin Chim Acta*. 1995; 235 (1): 11–31.
 43. Li B., Khanna A., Sharma V. [et al.] TGF — β 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hypertension*. 1999; 33 (2): 271–275.
 44. Loeys B. L., Chen J., Neptune E. R. [et al.] A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005; 37 (2): 275–81.
 45. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. [et al.] The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 476–785.
 46. Malev E., Reeva S. V., Timofeev E. V. et al. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiology in the Young*. 2014; 24 (4): 694–701.
 47. Malev E. G., Reeva S. V., Pshepy A. R. Circulating transforming growth factor- β and progression of the mitral valve prolapse: ten-year follow-up. *European Heart Journal*. 2016; 37 (1): 749–750.
 48. Malfait F., Hakim A. J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology*. 2006; 45: 502–507.
 49. Malfait F., Francomano C., Byers P. [et al.] The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet*. 2017; 175 (1): 8–26.
 50. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. [et al.] Heterozygous TGF- β -R2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2004; 36 (8): 855–60.
 51. Pannu H., Fadulu V. T., Chang J. [et al.] Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause

- familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005; 112 (4): 513–20.
52. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997; 8 (1): 21–43.
53. Yamada Y., Miyauchi A., Goto J. [et al.] Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1998; 13 (10): 1569–76.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой инфор-

мации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес annashapovalova@yandex.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить annashapovalova@yandex.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях.
2. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
4. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrington A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирищенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worrington A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2293/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования,

библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Dis-

eases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennyye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivyye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те

же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

«Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (216 часов)	13.05.19–22.06.19, 11.11.19–21.12.19
«Гинекология детей и подростков. Основы ювенильного акушерства» (432 часа)	02.09.19–23.11.19
«Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии» (144 часа)	4.03.19–30.03.19, 02.09.19–28.09.19
«Профилактика и диагностика гинекологической патологии у детей» (72 часа)	15.04.19–27.04.19, 21.10.19–01.11.19
«Синдром гиперандрогении в проекции репродуктивного потенциала» (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	10.06.2019–15.06.2019
«Профилактика и ранняя диагностика гинекологической патологии у детей» (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	15.04.2019–20.04.2019



Гуркин Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский гинеколог Комитета по здравоохранению СПб, президент Союза детских и подростковых гинекологов СПб.



Ульяхова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член правления Российской Ассоциации гинекологов-онкологов, член правления Европейского общества онкогинекологов (ESGO), член Союза детских и подростковых гинекологов СПб.



Миронова Анна Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель аккредитационно-симуляционного центра СПбГПМУ, член Союза детских и подростковых гинекологов СПб.

НЕОНАТОЛОГИЯ

«Катмнез и качество жизни недоношенных детей». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	11.02.2019–16.02.2019
«Особые болезни недоношенных детей». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	25.03.2019–30.03.2019
«Парентеральное и энтеральное питание доношенных и недоношенных детей от «А» до «Я». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	15.04.2019–20.04.2019
«Перинатальные поражения нервной системы у новорожденных и недоношенных детей». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	03.06.2019–08.06.2019
«Первичная реанимация новорожденных и недоношенных в родильном зале». (36 часов) (с зачислением баллов НМО)	13.05.2019–18.05.2019



Федорова Лариса Арзумановна – врач-неонатолог, невролог, доцент, к.м.н., заведующая кафедрой



Софронова Людмила Николаевна – врач-неонатолог, доцент, к.м.н., куратор курса профессиональной переподготовки, клинической ординатуры и ординатуры



Чупаева Ольга Юрьевна – врач-неонатолог, кардиореаниматолог

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafpk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3 этаж, 303 кабинет

WWW.GPMU.ORG



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ «БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ» «ФАБРИКА БЕРЕЖЛИВЫХ ПРОЦЕССОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»



ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования проводит циклы повышения квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.

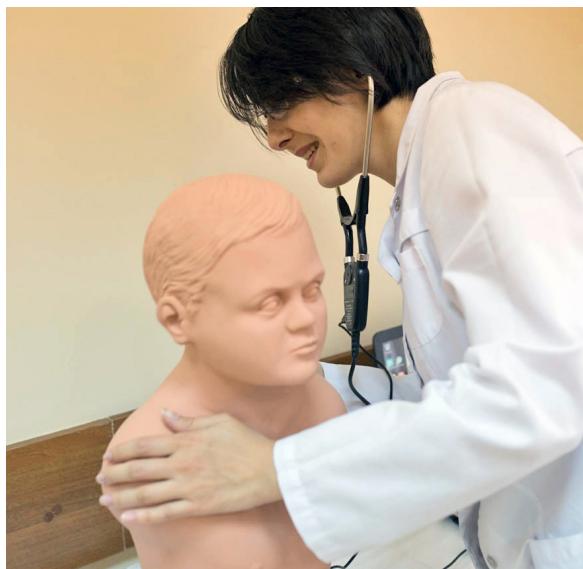
Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации врачей «Бережливые технологии в медицинской практике», «Фабрика бережливых процессов в медицинской практике», реализуются ведущими специалистами кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения в сотрудничестве с клиническими кафедрами и симуляционным центром университета.

В процессе обучения рассматриваются теоретические основы бережливого производства, инструменты реализации этой технологии в медицинской организации, слушатели знакомятся с опытом практической реализации принципов «бережливого производства» в медицинских организациях и организацией работ по Федеральным проектам: «Бережливая поликлиника», «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», использования «лучших практик» медицинской деятельности, вопросами проектного подхода в управлении медицинской организацией.

Кафедра оказывает организационно-методическую поддержку руководителям медицинских организаций по вопросам проектного управления изменениями в медицинской организации, направленными на усовершенствование процессов с целью повышения удовлетворенности пациентов, доступности оказываемых услуг, устранения существующих потерь.

В рамках указанного направления проводятся научно-практические мероприятия, позволяющие обмениваться опытом специалистам организаторам здравоохранения, аккумулировать лучшие практики организации оказания медицинской помощи и процессов медицинской деятельности.

Возможно проведение выездных циклов.



Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: GPMAFPK@MAIL.RU

[HTTP://GPMU.ORG/EDUCATION/TRAINING/](http://GPMU.ORG/EDUCATION/TRAINING/)