

ткани печени, а также окклюзионного флебита печеночных вен и неспецифической реакции желчных протоков [3–5], развитие которых индуцируется, в первую очередь, ФНО α и другими цитокинами в условиях злоупотребления алкоголем [6]. При строгом воздержании от приема алкоголя происходит исчезновение указанных очагов и восстановление нормального венозного оттока, нарушенного воспалительной компрессией, со снижением давления в венах портальной системы [5].

Заметим, что изменения в печени, которые напоминают гепатоцеллюлярную карциному или метастазы в печень, наблюдаются не только при алкогольном гепатите, но также при туберкулезном, паразитарном и ряде других поражений печени [4], что часто становится причиной диагностических ошибок. Наблюдение за большим и динамика лабораторных данных позволяют утвердиться в псевдоопухольном характере выявляемых изменений в печени.

Литература

1. Мухин А. С., Лебедев С. П., Лопаткина Т. Н. Клинические маски алкогольных циррозов печени // Тер. архив. – 1977; 2: 69–74.
2. Виноградова Л. Г., Пономарева В. М. Онкологическая маска алкогольного гепатита и цирроза печени // Тер. архив. – 1985; 6: 140–141.
3. Gollapudi P., Chefec G., Zarling E. Spontaneous regression of hepatic pseudotumor // Am. J. Gastroenterol. – 1992; 87: 214–217.
4. Xiao Long Ji, Ming Shi Shen, Tong Yin. Liver inflammatory pseudotumor or parasitic granuloma? // World J. Gastroenterol. – 2000; 6 (3): 458–460.
5. Colli A., Massironi S., Faccioli P. et al. "Pseudotumoral" hepatic areas in acute alcoholic hepatitis: a computed tomography and histological study // Am. J. Gastroenterol. – 2005; 100: 831–836.
6. Sherlock S., Dooley J. Alcohol and the liver. In: Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 370–389.

LIVER PSEUDOTUMOR IN A PATIENT WITH ACUTE ALCOHOLICAL HEPATITIS AND CIRRHOSIS: REGRESSION DUE TO STRICT WITHDRAWAL

I. Tikhonov; K. Esmembetov; Professor D. Abdurakhmanov, MD; T. Lopatkina, Candidate of Medical Sciences; Professor L. Kozlovskaya, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a case of the pseudotumoral liver pseudotumor in acute alcoholic hepatitis in a patient with alcoholic liver cirrhosis (that corresponds to primary liver cancer as evidenced by clinical, laboratory, and radiation studies); and in case of strict alcohol withdrawal, there is regression of focal hepatic changes and clinical manifestations, normalization of laboratory parameters, and improvement of general condition.

Key words: pseudotumor of the liver; alcoholic hepatitis; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma

БУПРЕНОРФИН: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

М. Пчелинцев, кандидат медицинских наук,
Э. Звартау, доктор медицинских наук
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
E-mail: apis@spmu.rssi.ru

Рассмотрены преимущества сильного полусинтетического опиоида – бупренорфина, относящегося к классу агонистов-антагонистов опиатных рецепторов. Приведены данные о применении препарата в различных лекарственных формах; анализируются история и перспективы использования бупренорфина в России.

Ключевые слова: боль, аналгезия, опиоиды, бупренорфин.

Боль является физиологическим феноменом (боль – сигнал опасности), необходимым для нормальной жизнедеятельности и адаптации организма к условиям среды. Вместе с тем хроническая боль – это важнейший патологический феномен, являющийся источником страданий больного при хронических, в том числе онкологических заболеваниях. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов болевых синдромов и принципиальных мишеней действия лекарственных средств, облегчающих восприятие и переживание боли [3].

МЕХАНИЗМ ОПИОИДНОЙ АНАЛГЕЗИИ

Когда речь идет о сильных болеутоляющих лекарственных средствах, в первую очередь вспоминают морфин – алкалоид опия. Лекарственные свойства опия, прежде всего его способность уменьшать боль, были известны еще шумерам; письменные упоминания об этих свойствах имеются также в сочинениях Теофраста (III век до н.э.). В Средние века Парацельс (1493–1541) способствовал росту популярности опия среди врачей в Европе. Огий содержит более 20 алкалоидов, наиболее известные из которых были открыты в XIX веке: морфин (1806 г., Serturner), кодеин (1832 г., Robiquet), папаверин (1848 г., Merck).

Применение морфина выявило и его очевидные недостатки. Так, наряду с сильным обезболивающим действием морфину присущи выраженная способность угнетать дыхание и вызывать патологическое пристрастие, зависимость. Комбинация этих 3 фармакологических эффектов морфина определила направленный поиск новых морфиноподобных анальгетиков с целью повышения респираторной и наркологической безопасности соединений при сохранении или усилении обезболивающего потенциала.

Новым этапом стало открытие опиоидных рецепторов (ОР) и формирование теории их множественности. Эта множественность явилась основой направленного синтеза опиоидных анальгетиков с улучшенными характеристиками. Выделяют 3 основных подтипа ОР – δ , μ и κ . Активация всех 3 подтипов ОР приводит к аналгезии [2, 10, 11].

Эффективность этой анальгезии, а также уровень реализации (сегментарный, надсегментарный) неодинаковы. Сопутствующий анальгезии эйфоризирующий эффект в большей степени связан с возбуждением μ - и δ -рецепторов, тогда как активация κ -ОР ассоциирована с развитием дисфорического эффекта. Респираторная депрессия также в большей степени зависит от активации μ - и δ -ОР препаратами группы. Существующие на сегодня лекарственные средства, которые воздействуют на ОР, можно разделить по «рецепторному профилю» на полные агонисты, смешанные агонисты-антагонисты и антагонисты ОР. Агонисты с большей или меньшей эффективностью возбуждают μ -ОР и другие рецепторы. Классические опиоиды, широко применяемые в нашей стране для лечения острой и хронической боли (морфин, фентанил, промедол), имеют очень высокое сродство к μ -ОР, являясь их полными агонистами. В результате наряду с выраженной анальгетической активностью этим препаратам в полной мере присущи все недостатки группы (респираторная депрессия, развитие зависимости, запора).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БУПРЕНОРФИНА

Одной из успешных попыток оптимизации фармакологических свойств сильных опиоидов стало создание бупренорфина. Бупренорфин — это полусинтетический опиоид, получаемый из тебаина; относится к классу смешанных агонистов-антагонистов ОР. Препарат был разработан английским исследователем J. Lewis. В 1966 г. проведены его синтез и биотестирование, а в 1971 г. — испытания на человеке. Бупренорфин внедрен в клиническую практику компанией Reckitt & Colman (Великобритания) в 1978 г. под коммерческим названием темгезик. Бупренорфин рассматривают как парциальный агонист подтипа μ -ОР. Препарат отличается высокой степенью сродства к этому виду ОР, с чем связывают большую, чем у морфина, продолжительность действия. В то же время при передозировке бупренорфина плотная связь с ОР определяет меньшую эффективность налоксона — блокатора ОР, применяющегося в качестве антидота при отравлении опиоидами. Данные о взаимодействии бупренорфина с κ -ОР противоречивы. Преимуществами бупренорфина как анальгетика по сравнению с «эталонным» морфином считают более высокую (примерно в 30 раз) анальгетическую активность и большую продолжительность обезболивающего действия (не менее 6 ч). Препарат эффективен при болях травматических, висцеральных, послеоперационных, у онкологических больных в терминальной стадии и т. д. Продемонстрирована хорошая клиническая эффективность препарата при болях высокой и средней интенсивности. Вследствие того, что бупренорфин относится к классу агонистов-антагонистов ОР, при использовании его в высоких дозах (в отличие от морфина, промедола и фентанила) не происходит линейного нарастания депрессии дыхания, т. е. возникает «потолок угнетающего действия» на дыхание, что снижает риски его использования [8, 12]. Но одновременно этот механизм определяет появление «потолка анальгетического действия» бупренорфина. В низких и средних терапевтических дозах, будучи парциальным агонистом μ -ОР, бупренорфин может подобно морфину угнетать дыхание, влиять на функции гладкой мускулатуры, проявлять свойства вещества, вызывающего пристрастие, хотя все эти качества выражены в меньшей степени, чем у морфина [7, 11].

В отличие от морфина и других «классических» сильных опиоидов препарат имеет низкий потенциал развития толерантности и физической зависимости. Тем не менее имеющийся наркотенный потенциал препарата признан в нашей стране достаточным для включения бупренорфина в список II «Наркотических средств и психотропных веществ», что влечет за собой аналогичные для морфина и других сильных опиоидов организационные мероприятия по его учету и отпуску. Спазмогенное и обстипационное действие бупренорфина также заметно слабее, чем у морфина. Антагонистический эффект бупренорфина в отношении μ -ОР иллюстрируется тем, что у страдающих зависимостью от опиатов бупренорфин может вызывать абстинентный синдром на фоне опиатной интоксикации.

По фармакокинетическим свойствам бупренорфин относится к препаратам с низкой биодоступностью при энтеральном введении, вследствие чего нецелесообразно его использование внутрь. При сублингвальном приеме биодоступность препарата достаточная и составляет 50–55% [15]. Препарат эффективно проникает также в системный кровоток через кожу. Поэтому основными апробированными в клинике путями введения бупренорфина являются внутривенный, внутримышечный, сублингвальный и трансдермальный. Препарат метаболизируется в печени с образованием N-деалкилированного метаболита и конъюгата с глюкуроновой кислотой. Период полужизни колеблется, по данным литературы, от 1,2 до 7,2 ч.

Начало, максимум и продолжительность обезболивающего эффекта при внутримышечном (внутривенном) введении составляют соответственно 10–30 мин, 30–60 мин и 6–8 ч. При сублингвальном введении эффект начинается примерно через 30 мин, становится максимальным через 1–2 ч и сохраняется 6–8 ч [10]. Быстрое начало и достаточная продолжительность действия позволяют использовать препарат для лечения как острой, так и хронической боли высокой интенсивности.

В мире накоплен большой положительный опыт применения препаратов бупренорфина с целью послеоперационной анальгезии, в качестве пре- и интраоперационного компонента общего обезболивания, средства для эпидуральной и спинальной анальгезии, для обезболивания при острых и хронических болевых синдромах (инфаркт миокарда, онкологические боли, почечная колика, травматические боли и т. д.) [4, 9, 13, 14, 16].

Обычная доза для взрослого — 1 мл 0,03% раствора (0,3 мг) внутримышечно или внутривенно болюсно (медленно, в течение 2 мин) с интервалом 6 ч. При необходимости допускается однократное повторение дозы через 30–60 мин. В отдельных случаях (при сильных болях) разовую дозу увеличивают до 0,6 мг (внутримышечно). В пересчете на массу тела вводят 4–8 мкг/кг. Максимальная суточная доза — 1,8 мг (6 мл 0,03% раствора). Для сублингвального приема разработаны таблетки, содержащие 0,2 и 0,4 мг бупренорфина. Для лечения интенсивной хронической боли препарат применяют в виде трансдермальной терапевтической системы, содержащей бупренорфин, со скоростью высвобождения 35; 52,5 и 70 мкг/ч. Система действует до 3 сут.

Дозу бупренорфина рекомендуют снижать (примерно наполовину) у пожилых больных и пациентов с факторами риска, среди которых — заболевания дыхательной системы, угнетение ЦНС (ранний послеоперационный период).

ПРИМЕНЕНИЕ БУПРЕНОРФИНА В РОССИИ

К сожалению, бупренорфин по-прежнему не очень хорошо известен врачам в нашей стране. Одна из причин этого — его недостаточная доступность в широкой клинической практике. Первый опыт использования препарата в России относится к началу 1990-х годов. В этот период применяли раствор для парентерального введения и сублингвальные таблетки (норфин, бупренекс, торгезик и др.), производившиеся различными индийскими компаниями и ввозившиеся в Россию. Внесение препарата в России во II список «Наркотических средств и психотропных веществ» повлекло за собой значительное усложнение процедуры его ввоза в страну, учета и отпуска. В результате все зарубежные производители бупренорфина не стали перерегистрировать препарат, и он оказался недоступен для использования.

В середине — конце 1990-х годов были проведены научно-исследовательские работы по созданию отечественного бупренорфина, получившего название «бупранал» (название образовано из слов «бупренорфин» и «аналгезия»). Экспериментальные и клинические исследования фармакологической активности бупранала показали близость параметров эффективности отечественного бупренорфина препаратам сравнения (темгезик и норфин). Клинические испытания бупранала в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко и Военно-медицинской академии показали, что при внутримышечном и внутривенном введении в дозе 1 мл 0,03% раствора препарат обладает выраженным анальгетическим эффектом. Он эффективен у больных с тяжелой сочетанной механической травмой, переломами конечностей и таза, в раннем посттравматическом периоде, у обожженных и пациентов с послеоперационным болевым синдромом после абдоминальных операций. В рамках проведенных клинических испытаний выраженный анальгетический эффект бупранала не сопровождался угнетением сердечно-сосудистой системы и функции внешнего дыхания. При увеличении дозы бупранала также не нарушались дыхательные функции [1].

Итогом этих работ стали регистрация и промышленное (с 2001 г.) производство инъекционной формы препарата бупранал. После регистрации бупранал с успехом применялся у пациентов с болями различного генеза в МНИОИ им. П. А. Герцена, ВМА им. С. М. Кирова и других лечебных учреждениях [5, 6]. К сожалению, объем использования препарата (несмотря на его преимущества по сравнению с «классическими» опиоидами) был небольшим. Так, в Санкт-Петербурге в 2001–2007 гг. его использовали в объеме около 2000 ампул 1 мл 0,03% раствора ежегодно, что несопоставимо меньше количества использованных в эти же годы ампулированных фентанила, морфина, омнопона и промедола. При этом бупренорфин (бупранал) по эффективности не уступает этим препаратам, а по безопасности превосходит их.

В 2008 г. выпуск бупранала был прекращен в связи с истечением срока регистрации отечественной субстанции бупренорфина. Организационный период перерегистрации занял около 3 лет; в этом году после завершения всех процедур по регистрации субстанции бупренорфина производство бупранала на Московском эндокринном заводе было возобновлено. Данный факт несомненно является позитивным, поскольку расширяет арсенал сильных отечественных опиоидов с улучшенным профилем безопасности для лечения интенсивной боли.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БУПРЕНОРФИНА

К сожалению, приведенные выше факты клинического использования бупренорфина в России касались практически только его инъекционной формы, которая, как известно, не рекомендована для лечения пациентов с интенсивной хронической болью. Предпочтение в этом случае отдается неинвазивным лекарственным формам — таблеткам и трансдермальным терапевтическим системам [2, 4].

Однако с середины 1990-х годов препарат в сублингвальной форме в России не перерегистрировался, а поставки в нашу страну трансдермальной терапевтической системы с бупренорфином, зарегистрированной одной из немецких компаний, в ближайшее время не планируются. Отсюда весьма актуальны разработка и создание отечественной таблетированной (сублингвальной) лекарственной формы, содержащей бупренорфин, а в перспективе — и трансдермальной его формы, что позволило бы оптимизировать лечение интенсивной хронической боли и уйти от зависимости и конъюнктуры внешних поставок (непоставок!) препарата в страну.

В настоящее время под эгидой Московского эндокринного завода в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова идет активная разработка комбинированного препарата на основе бупренорфина в форме сублингвальных таблеток. В состав комбинированного препарата наряду с бупренорфином входит антагонист ОР — налоксон. В основе целесообразности такой комбинации лежат фармакокинетические различия бупренорфина и налоксона: если бупренорфин достаточно эффективно всасывается из сублингвальной области и начинает действовать, то налоксон не всасывается при приеме под язык и практически не имеет биодоступности при приеме внутрь. Целью создания подобной комбинации было снижение потенциальной аддиктивности (наркогенности) бупренорфина.

Известно, что люди, страдающие зависимостью от психотропных препаратов, в том числе и опиоидов, с целью получения максимально выраженного психотропного эффекта стараются вводить препараты внутривенно. Так, полученные незаконным путем таблетки они растворяют и приготавливают раствор для внутривенной инъекции. Налоксон в составе комплексного лекарства при растворении таблеток и несанкционированном внутривенном введении в значительной степени блокирует эффекты наркотического опьянения, вызываемого бупренорфином. Это делает препарат менее привлекательным для несанкционированного использования наркозависимыми людьми и несколько снижает риск потенциальных хищений лекарства. В то же время при сублингвальном приеме данный комбинированный препарат действует как обычная сублингвальная форма «чистого» бупренорфина, так как налоксон не всасывается и не оказывает никакого воздействия на организм пациента.

Проведены масштабные доклинические исследования комбинации бупренорфина и налоксона, подтвердившие снижение аддиктивности бупренорфина при внутривенном введении в сочетании с налоксоном. Вместе с тем экспериментально подтверждено практически идентичное анальгетическое действие бупренорфина при сублингвальном изолированном его введении и в сочетании с налоксоном на различных моделях ноцицептивного (болевого) воздействия у крыс и мышей. На Московском эндокринном заводе создана сублингвальная таблетированная форма комбинированного препарата, которая в настоящее время проходит клинические испытания в медицинских центрах Санкт-Петербурга. По результатам этих испытаний планируется внедрение суб-

лингвальных таблеток бупренорфина в комбинации с налоксоном в широкую клиническую практику для лечения различных форм интенсивной боли.

Таким образом, бупренорфин является современным сильным полусинтетическим опиоидным анальгетиком с улучшенным профилем безопасности. Замещение им таких устаревших препаратов, как промедол и омнопон, увеличит эффективность и безопасность лечения интенсивной острой боли различного генеза. Внедрение в клиническую практику отечественной сублингвальной формы препарата, в том числе в комбинации с налоксоном, расширит возможности лечения интенсивной хронической боли разного генеза и повысит уровень наркологической безопасности подобной терапии.

Литература

- Звартау Э.Э., Страшнов В.И., Калинин В.Н. Бупранал – отечественный анальгетик нового поколения. – М., 2000. – 46 с.
- Кубынин А.Н., Пчелинцев М.В., Звартау Э.Э. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов // РМЖ. – 2007; 15 (5): 417–424.
- Машфорт М.Л., Купер М.Г., Кохен М.Л. и др. Боль и анальгезия. Руководство для практикующих врачей/пер. с англ. А.Н. Редькин. – М, Литтерра, 2004. – 488 с.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических средств при острой и хронической боли. Практическое руководство для врачей – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. – 79 с.
- Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С., Береснев В.А., Эделева Н.В. Новый отечественный опиоид бупранал (бупренорфин) в лечении послеоперационного болевого синдрома // Боль. – 2003; 1 (1): 51–55.
- Осипова Н.А., Морозова Е.В., Теплых Б.А. и др. Бупранал: новый высокоэффективный отечественный анальгетик // Современная онкология. – 2005; 1: 24–28.
- Пчелинцев М.В., Соловьева С.Л., Софронов А.Г. и др. Клинико-психологические исследования психотропного эффекта агонистов–антагонистов опиатных рецепторов / Фармакодинамика болеутоляющих средств в эксперименте и клинике. – Л., 1990. – С. 130–136.
- Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство/пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 303 с.
- Billingham R., McQuay M. Sublingual buprenorphine used postoperatively // Br. J Clin. Pharmacol. – 1982; 13: 665–673.
- Bowdle T. Partial agonist and agonist–antagonist opioids: Basic pharmacology and clinical applications // Anaesthetic Pharmacology Review – 1993; 1: 135.
- Jaffe J., Martin W. Opioid analgesics and antagonists. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al (eds): The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed, p 491. New York, Macmillan, 1985.
- Lizasoain I., Leza J., Lorenzo P. Buprenorphine: bell-shaped dose-response curve for its antagonist effects // Gen. Pharmacol. – 1991; 22 (2): 297–300.
- Robbie D. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain // Br. J Clin. Pharmacol. – 1979; 3: 315–317.
- Ventafriidda V., De Conno F., Guarise G. et al. Chronic analgesic study on buprenorphine action in cancer pain. Comparison with pentazocine // Arzneimittelforschung. – 1983; 33 (4): 587–590.
- Weinberg D., Inturrisi C., Reidenberg B. et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics // Clin. Pharmacol. Ther. – 1988; 44 (3): 335–342.
- Zenz M., Piepenbrock S., Tryba M. et al.: Long-term therapy of cancer pain. A controlled study on buprenorphine // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1985; 110 (12): 448–453.

BUPRENORPHINE: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

M. Pchelintsev, Candidate of Medical Sciences; **E. Zvartau**, MD Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University
The authors consider the benefits of the strong semisynthetic opioid buprenorphine that belongs to a class of opioid receptor agonists/antagonists. They also give data on the administration of the agent in different formulations and analyze the history and prospects of its use in Russia.

Key words: pain, analgesia, opioids, buprenorphine.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ГЕПАТОБЛАСТОМой

А. Рябов, кандидат медицинских наук,
Э. Ким, доктор медицинских наук, профессор,
И. Долгополов, доктор медицинских наук,
П. Керимов, кандидат медицинских наук,
В. Поляков, член-корреспондент РАМН, профессор
¹НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,
²НЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва
E-mail: ryabovdoc@mail.ru

Гепатобластома (Гб) – наиболее частая у детей злокачественная опухоль печени. В НИИ ДОГ совместно с НЦХ им. акад. Б.В. Петровского начата новая программа лечения детей с Гб. Ее задачи: создать на основе существующих протоколов оптимальный алгоритм обследования; обосновать проведение полихимиотерапии (ПХТ) согласно стратификации по группам риска; уменьшить за счет этого число курсов ПХТ и, следовательно, ее токсичность в группе низкого риска; оценить эффективность новых препаратов (иринотекан) и иммунотерапии у пациентов с высоким риском и рецидивом заболевания. Планируется разработать показания к трансплантации и расширенной резекции печени, а также определить целесообразность проведения адьювантной ПХТ после трансплантации печени.

Ключевые слова: гепатобластома.

Злокачественные опухоли печени могут быть подразделены на 3 группы: гепатобластома (Гб), на долю которой приходится 2/3 всех злокачественных опухолей; гепатоцеллюлярный рак; редкие злокачественные опухоли печени. Заболеваемость Гб характеризуется уникальным распределением по возрасту. Отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: 1-й приходится на рождение или 1-й месяц жизни, 2-й – на 16–18-й месяцы жизни. В 90% случаев ребенок заболевает в возрасте до 4 лет [4, 11, 12, 15, 22].

Заболеваемость опухолями печени увеличилась за последние несколько десятилетий. Ввиду редкости этих новообразований у детей при их интерпретации требуется осторожность. И все-таки недавнее исследование тенденций заболеваемости детей опухолями за период с 1992 по 2004 г. продемонстрировало ежегодное ее увеличение на 4,3% [8]. Причины роста заболеваемости Гб неизвестны, но одной из них считают увеличение выживаемости недоношенных детей, у которых риск развития Гб больше.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты лечения детей с Гб улучшились благодаря кооперативным исследованиям в Европе, США и Японии, создавшим основу для интенсификации лечебных подходов. По данным статистики, выживаемость детей с Гб после радикального лечения составляет 75–95% [10, 12, 14, 16, 18, 19]. Методы лечения таких больных эволюционировали: если раньше применялось только хирургическое вмешательство, то сейчас внедрен комбинированный подход: