

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 25	№ 1	Volume 25
--------	-----	-----------

2022

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора
И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконов, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
tmbv_ma@mail.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки);
- 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки);
- 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале, индексируются в базах РИНЦ ([e_Library.ru](http://elibrary.ru)) и Google Scholar.

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80121

Территория распространения: Российская Федерация.

Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом
Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
(протокол № 2 от 17 февраля 2022 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Кобаенко А. И., Расин О. Г., Расина О. О.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ДИОДНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМОЙ.....5

Korayenko A. I., Rasin O. G., Rasina O. O.

EFFICIENCY OF MICROPULSE TRANSCLERAL DIODE CYCLOPHOTOCOAGULATION IN REFRACTORY
GLAUCOMA.....5

Кузнецова М. Ю., Шеренговская Ю. В., Прохоров Д. В., Нгема М. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУЛЬФИДНЫХ ПЕЛОИДОВ ОЗЕРА САКИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ МЕТОДЕ
ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ.....13

Kuznetsova M. Yu., Sherengovskaya Yu. V., Prokhorov D. V., Nguema M. V.

EFFICACY OF SULFIDE PELOIDS OF THE LAKE SAKI IN THE COMBINED USE IN PATIENTS
WITH PSORIASIS13

Михайличенко В. Ю., Воронков Д. Е., Кисляков В. В., Цап А. А.

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА.....20

Mikhailichenko V. Y., Voronkov D. E., Kislyakov V. V., Tsap A. A.

TREATMENT OF SEVERE FORMS OF EXTENDED PURULENT PERITONITIS20

Олисова О. Ю., Пritуло О. А., Кирилюк Т. И.

МЕТОД ОНКОФЛУОРИМЕТРИИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ
КОЖИ27

Olisova O. Yu., Pritulo O. A., Kirilyuk T. I.

ONCOFLUORIMETRY AS AN ADDITIONAL TOOL IN THE DIAGNOSIS OF SKIN TUMORS.....27

Салиева З. С., Филиппова Л. А., Зайтова Р. Ю.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С
ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА «ТРАУМЕЛЬ С».....32

Salieva Z. S., Filippova L. A., Zaitova R. Y.

RESULTS OF CLINICAL AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH
ACUTE PYO-INFLAMMATORY DISEASES IN MAXILLOFACIAL AREA WITH APPLICATION OF
"TRAUMEEL S"32

Тарасов Д. О., Лебедев И. А., Болдырева Ю. В., Суплотов С. Н., Нестерова О. А.,

Терсенов А. О., Некрасов Д. А., Травердиева З. Н.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ: ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАХ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....37

Tarasov D. O., Lebedev I. A., Boldyreva Y. V., Suplotov S. N., Nesterova O. A.,

Tersenov A. O., Nekrasov D. A., Tariverdieva Z. N.

BIOCHEMICAL BLOOD TEST: PACULIARITIES OF INDICATORS CHANGES IN HIV-PATENTS WITH
CEREBROVASCULAR ACCIDENTS37

Тимошилов В. И., Ластовецкий А. Г., Бобрик Ю. В.

НАРКОСИТУАЦИЯ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID - 19: ПЕРВИЧНАЯ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ВНОВЬ ВЫЯВЛЕННЫХ СЛУЧАЕВ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ44

Timoshilov V. I., Lastovetsky A. G., Bobrik Yu. V.

DRUG ADDICTIONS SITUATION IN THE KURSK REGION DURING THE COVID - 19 PANDEMIC: PRIMARY MORBIDITY AND AGE STRUCTURE OF NEWLY DETECTED CASES OF DRUG ADDICTIONS DISORDERS44

Тихоненко А. А. (мл), Ткач А. В., Тихоненко А. А., Мальченко А. Г.,**Москаленко А. А.**

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗАКРЫТОГО БЛОКИРУЕМОГО ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ.....50

Tihonenko An. Al. (jr), Tkach A. V., Tihonenko Al. An., Malchenko A. G.,**Moskalenko A. A.**

METHODS OF PREVENTION OF A COMPARTMENT SYNDROME IN CLOSED LOCKABLE INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS OF TIBIA50

Чернуха С. Н., Вильцаниук И. А.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЗОМЕПРАЗОЛА В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ55

Chernukha S. N., Viltsaniuk I. A.

ADVANTAGE OF ESOMEPRASOLE USING IN THE FIRST-LINE ERADICATION THERAPY55

Яцков И. А., Белоглазов В. А., Сафронюк С. Л., Шадуро Д. В., Голованов А. В.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ TLR4 НА ГРАНУЛОЦИТАХ И КЛЕТКАХ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ63

Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Safronyuk S. L., Shaduro D. V., Golovanov A. V.

TLR4 RECEPTOR EXPRESSION ON GRANULOCYTES AND MONOCYTIC-MACROPHAGE CELLS IN PATIENTS WITH ACUTE SARS-COV-2 LUNG INJURY63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**CLINICAL CASE****Бутырский А. Г., Шерендак С. А., Аметов А. У., Новодранов В. В.**

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНОРОДНОГО ТЕЛА ТОЛСТОЙ КИШКИ70

Butyrskii A. G., Sherendak S. A., Ametov A. U., Novodranov V. V.

RARE CASE OF A FOREIGN BODY IN COLON70

ОБЗОРЫ**REVIEWS****Дмитриевская М. И., Дмитриченко П. В.**

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ75

Dmitrievskaya M. I., Dmitrichenko P. V.

SPECIFIC FEATURES OF THE INFLUENCE OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE COURSE OF THE DISEASE IN CANCER PATIENTS75

Корнева Н. В., Божков И. А., Владимирова О. Н., Севастьянов М. А.,**Силиди И. Ю.**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНОЙ ФТИЗИАТРИИ83

Korneva N. V., Bozhkov I. A., Vladimirova O. N., Sevastyanov M. A., Silidi I.

IMPORTANT ISSUES OF REHABILITATION CARE IN OUTPATIENT PHTHYSIOLOGY83

Кушнир Г. М., Иошина Н. Н., Коробова А. А., Безрук М. В.

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ДИСКИНЕЗИИ97

Kushnir G. M., Ioshina N. N., Korobova A. A., Bezruk M. V.

PAROXYSMAL DYSKINESIA97

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ДИОДНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Копаненко А. И.¹, Расин О. Г.¹, Расина О. О.²

¹Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Центр лазерной микрохирургии глаза «Око центр», 294006, Бульвар Ленина 9, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Копаненко Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: annacrimea@mail.ru

For correspondence: Anna I. Kopaenko, MD, department of ophthalmology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: annacrimea@mail.ru

Information about authors:

Копаненко А. И., <http://orcid.org/0000-0002-0084-4268>

Rasin O. G., <http://orcid.org/0000-0002-3527-4728>

Rasina O. O., <http://orcid.org/0000-0001-6231-5073>

РЕЗЮМЕ

В исследование были включены 48 глаз 48 пациентов с рефрактерной глаукомой, которым была проведена микроимпульсная транссклеральная диодная циклофотокоагуляция. В послеоперационном периоде контролировали внутриглазное давление (ВГД), интенсивность послеоперационного воспаления, остроту зрения и количество используемых местных антиглаукомных препаратов. Лечение считалось успешным при снижении внутриглазного давления до 11-26 мм рт. ст. и/или снижении ВГД на 30% от исходного уровня с использованием или без использования местных антиглаукомных препаратов. Снижение остроты зрения определялось как потеря остроты зрения на 0,2 или более, или снижение зрения на более, чем на 1 уровень у пациентов с остротой зрения ниже 0,01. Средний возраст пациентов составлял $66,7 \pm 1,7$ года, 25 (52%) пациентов были мужчинами, при этом у большинства (81%) пациентов наблюдалась низкая острота зрения до лечения (счет пальцев у лица или хуже). До лечения среднее ВГД составляло $40,7 \pm 1,5$ мм рт. ст., а среднее количество используемых антиглаукомных капель было $3,3 \pm 0,2$. При наблюдении через 1, 3, 6 и 12 месяцев у 73%, 76%, 71%, 63% и 67% пациентов соответственно лечение было успешным. У 33% пациентов требовалось проведение нового лазерного вмешательства, в данном случае лечение считалось неудачным. Среднее снижение внутриглазного давления в первую неделю составило $44,7 \pm 2,2\%$, а в конце периода наблюдения – $41,6 \pm 1,9\%$ ($p < 0,005$). Среднее количество местных гипотензивных препаратов значительно снизилось до $2,00 \pm 0,2$ на 12-месячном визите ($p < 0,05$). Осложнения включали гипотонию (2%), внутриглазное воспаление (8%) и потерю остроты зрения (2%). Микроимпульсная транссклеральная диодная циклофотокоагуляция является безопасной и эффективной операцией для снижения внутриглазного давления у пациентов с рефрактерной глаукомой.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, лечение, микроимпульсная транссклеральная диодная циклофотокоагуляция.

EFFICIENCY OF MICROPULSE TRANSSCLERAL DIODE CYCLOPHOTOCOAGULATION IN REFRACTORY GLAUCOMA

Копаненко А. И.¹, Расин О. Г.¹, Расина О. О.²

¹Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Center of laser eye microsurgery «Oko center», Simferopol, Russia

SUMMARY

The 48 eyes of 48 patients with refractory glaucoma treated with micropulse transscleral diode cyclophotocoagulation were included in this study. Intraocular pressure, inflammation, visual acuity, and number of medications were monitored. Success was defined as intraocular pressure between 11 and 26 mmHg and/or 30% reduction from baseline intraocular pressure with or without the use of antiglaucoma medications. Visual acuity loss was defined as a loss of ≥ 2 lines of vision on the Snellen chart or a ≥ 1 -level decrease in visual function in patients with nonmeasurable chart acuity. The mean age was 66.6 ± 1.7 years, and 25 (52%) patients were male, with most (81%) patients showing low visual acuity at baseline (count fingers or worse). The mean intraocular pressure was 40.7 ± 1.5 mmHg, and the mean number of medications was 3.3 ± 0.3 at baseline. After 1, 3, 6, and 12 months, 73%, 76%, 71%, 63% and 67% respectively, of the patients were classified as treatment successes. 33% patients required new laser treatment and were considered treatment failures. The mean intraocular pressure reduction was $44.7 \pm 1.2\%$ in the first week and $41.6 \pm 1.9\%$ at the end of follow-up ($p = 0.006$). The mean number of medications significantly dropped to 2.00 ± 0.2 at the 12-month visit ($p < 0.05$). Complications included hypotony (2%), intraocular inflammation after 1 month (8%), and visual acuity loss (2%). Micropulse transscleral diode cyclophotocoagulation was safe and effective for reducing intraocular pressure in eyes with refractory glaucoma, with reduced need for ocular antihypertensive medication.

Key words: refractory glaucoma, therapy, micropulse transscleral diode cyclophotocoagulation.

Глаукома – одна из основных причин необратимой слепоты в мире, примерно 8,4 миллиона человек являются слепыми вследствие заболевания глаукомой [1; 2]. Данные длительных клинических исследований показывают, что снижение внутриглазного давления (ВГД) предотвращает прогрессирование на ранних и поздних стадиях болезни [3-6]. На терминальных стадиях, когда острота зрения очень низкая или отсутствует, высокое ВГД является частой причиной боли и дискомфорта. Поэтому эффективное снижение ВГД у пациентов с глаукомой является актуальным. Местная медикаментозная терапия остается наиболее распространенным начальным вмешательством для снижения ВГД, но некоторые пациенты недостаточно реагируют на медикаментозную терапию и требуются дополнительные лазерные или хирургические процедуры [7]. В настоящее время несколько лазерных и хирургических процедур используют для лечения глаукомы и у каждого из них свой профиль безопасности и процент успеха.

В течение последних трех десятилетий непрерывная транссклеральная лазерная диодная циклофотокоагуляция (ЦФК) была альтернативой фильтрирующим операциям при глаукоме [8]. При этой операции используется лазер с длиной волны 810 нм, который при поглощении меланином пигментированных эпителиальных клеток цилиарного тела создает термический эффект, что приводит к уменьшению продукции внутриглазной жидкости [9]. Учитывая потенциальный риск осложнений, угрожающих зрению (послеоперационное воспаление, симпатическая офтальмия, гипотония, кистозный макулярный отек) в сочетании с непредсказуемостью эффекта снижения ВГД, использование транссклеральной лазерной диодной ЦФК рекомендовано после того, как медикаментозное лечение и/или фильтрирующие операции оказались безуспешными [10-13].

В качестве альтернативы обычному непрерывному лазеру с высокоинтенсивной энергией системы ЦФК, микроимпульсный диодный лазер был предложен как более безопасная циклодеструктивная процедура [14; 15]. Транссклеральная микроимпульсная циклофотокоагуляция (мЦФК) поставляется серией повторяющихся коротких импульсов энергии, которые разделены периодами отдыха, что, как полагают ученые, сводит к минимуму побочные термические повреждения соседних тканей [15]. Исследователи считают, что эффективность мЦФК обусловлена активизацией увеосклерального оттока, снижением продукции водянистой влаги, формированием интрасклеральных пор и селективным воздействием лазера на пигментный эпителий цилиарного тела.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность применения

транссклеральной мЦФК у пациентов с рефрактерной глаукомой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 48 пациента (48 глаз) с рефрактерной глаукомой, которую определяли, как неконтролируемую с медицинской точки зрения глаукому, несмотря на предыдущее оперативное лечение. Глаза, включенные в исследование, не имели предыдущей цилиарной абляционной хирургии, и пациенты были либо плохими кандидатами для дополнительной фильтрирующей хирургии или отказались от дополнительной фильтрирующей процедуры. Пациенты с воспалительными и инфекционными заболеваниями глаз были исключены из исследования.

Перед вмешательством всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, которое включало: определение остроты зрения (ОЗ), биомикроскопию, измерение ВГД (по Маклакову), биомикроофтальмоскопию, стандартную автоматическую периметрию (в случаях, когда позволяла острота зрения), оптическая когерентная томография (при прозрачных оптических средах).

Транссклеральная мЦФК выполнялась с использованием прибора Cyclo G6 Laser System и датчика MicroPulse P3 (Iridex, Mountain View, CA, USA). После перibuльбарной анестезии зонд плотно прилагался к конъюнктиве и перемещался непрерывными скользящими движениями по дуге, избегая позиции три и девять часов. В отличие от используемого G-зонда для ЦФК зонд MicroPulse P3 нацелен на части pars plana вместо pars plicata и помещает световод на 3 мм кзади от лимба. На устройстве был установлен микроимпульсный режим 2000 мВт и использовалось инфракрасное излучение диодного лазера 810 нм, рабочий цикл был 31,3%, при котором продолжительность режима «on» составляла 0,5 мсек, а режима «off» – 1,1 мсек на цикл. Общее время лечения оставалось на усмотрение хирурга, который учитывал исходное и целевое ВГД, то есть пациенты с более высокими исходными значениями ВГД и с более низким целевым ВГД лечились более длительно. В послеоперационном периоде назначали антибактериальные и стероидные глазные капли в течение 3 недель после процедуры. Период наблюдения после оперативного лечения составил 12 месяцев.

Гипотонию определяли как ВГД <6 мм рт. ст. при двух посещениях подряд и внутриглазное воспаление было определено, как воспаление в передней камере [16] (1+ клеток или более), которое присутствовало не менее 1 месяца после хирургического лечения. Потеря остроты зрения определялась как потеря ≥ 2 строк по таблице Снеллена или ≥ 1 уровня снижения зрительной

функции (например, снижение со счета пальцев у лица до движения руки).

Успешным лечение считалось при достижении уровня ВГД от 11 до 26 мм рт. ст. и / или снижение ВГД минимум на 30% от исходного уровня, с местными гипотензивными препаратами или без них, после однократного применения транссклеральной мЦФК. При необходимости нового хирургического вмешательства (в том числе новой транссклеральной мЦФК) для контроля ВГД в любое время во время наблюдения, лечение считалось неудачным. Также оценивали количество используемых местных противоглаукомных препаратов и частоту послеоперационных осложнений.

Статистическую обработку количественных клинических данных проводили методами вариационной статистики. Для проверки распределения в выборках на нормальность использовали критерий W Шапиро-Уилка. Поскольку в данном исследовании количественные признаки не отличались от

нормального закона распределения применяли критерий Стьюдента. Вычисляли типические значений (среднее арифметическое) и показатели изменчивости (ошибка среднего). При изучении динамики изменений средних значений в исследуемых группах применяли Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух зависимых (связанных) выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $66,6 \pm 1,7$ года, 25 больных (52%) были мужчинами, 23 (48%) – женщинами. Подавляющее большинство (81%) пациентов имели остроту зрения счет пальцев у лица или ниже. Среди 48 пациентов у 8% глаукома была травматической, у 8% - вызванной силиконовым маслом, у 31% - первично открытоугольной и у 52% больных была диагностирована неоваскулярная глаукома.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

№	Показатели	Результаты
1	Возраст	$66,6 \pm 1,7$
2	Пол:	
	мужчины	25 (52%)
	женщины	23 (48%)
3	Факичные глаза	22 (46%)
4	Острота зрения:	
	> 0,1	4 (8%)
	Счет пальцев, движение руки у лица	22 (46%)
	Проекция света	12 (25%)
	Нет светопроекции	10 (21%)
5	Виды рефрактерной глаукомы:	
	травматическая	4 (8%)
	Индукцированная силиконовым маслом	4 (8%)
	Первичная открытоугольная	15 (31%)
	Неоваскулярная	25 (52%)

До лечения среднее значение ВГД составляло $40,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. После проведения транссклеральной мЦФК, как успешное, лечение было оценено у 73%, 76%, 71%, 63% и 67% пациентов при наблюдении на 7-й день, 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяц соответственно. Через неделю после операции среднее снижение ВГД составило $44,7 \pm 2,2\%$, в конце периода наблюдения – $41,6 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$).

У 16 пациентов (27%) после проведенного оперативного лечения ВГД оставалось неконтролируемым даже при максимальной медикаментозной терапии. Из них у 14 пациентов была неоваскулярная глаукома.

На рисунке 1 показано среднее количество местных антиглаукомных препаратов, используемых пациентами, в различные периоды наблюдения. До лечения пациенты использовали в среднем $3,3 \pm 0,2$ препарата. Это число значительно снизилось в среднем до $1,9 \pm 0,2$ в первый месяц ($p < 0,05$) и немного увеличилось ближе к концу периода наблюдения (в среднем $2,0 \pm 0,2$ антиглаукомных препарата на 12-месячном визите, но при этом статистически значимо отличалось от количества препаратов до лечения).

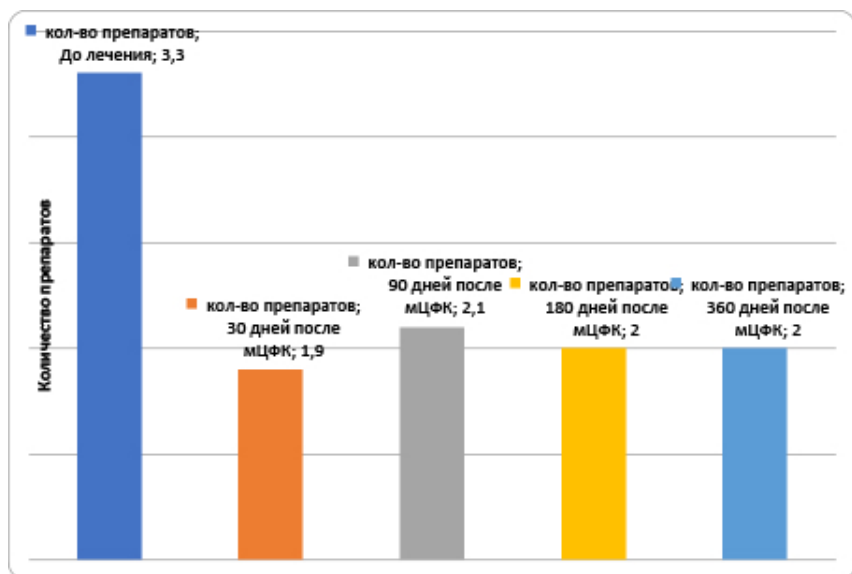


Рис. 1. Среднее количество используемых местных антиглаукомных препаратов до лечения и в различные периоды наблюдения после лечения.

Среди осложнений у четырех пациентов (8%) пациентов наблюдались признаки послеоперационного воспаления. У 1 пациента на 3-х месячном визите было отмечено снижение остроты зрения (от движения руки до световосприятия). Хотя, необходимо отметить, что измерение остроты зрения у пациентов с очень слабым зрением является недостоверным. У 1 пациента была послеоперационная гипотония, она возникла сразу после лечения, длилась в течение месяца и купировалась при применении местных кортикостероидов и атропина. Ни у одного пациента в послеоперационном периоде не было гифемы, выраженного болевого синдрома, отека роговицы или макулярной области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают, что трансклеральная диодная мЦФК эффективно снижает ВГД у пациентов с рефрактерной глаукомой. Метод относительно безопасен и дает минимальное количество осложнений. Так, после проведенного лечения, среднее ВГД было значительно снижено уже с первой недели лечения (снижение на 45%) и эффект снижения ВГД был выражен и при наблюдении через год после лечения (снижение на 42%).

Трансклеральная диодная ЦФК десятилетиями использовалась, как неинвазивный метод лечения пациентов, которым было не показано проникающее хирургическое вмешательство. Процент успеха этой методике по различным данным находится в диапазоне от 34% до 94% [10]. Однако ЦФК, сопровождается рядом осложнений, серьезность этих осложнений связана с повреждением в ходе операции окружающих тканей, включая

пигментный эпителий, строму цилиарного тела и цилиарные мышцы [17]. Трансклеральная диодная мЦФК доставляет энергию с перерывами, и считается, что это спасает структуры глаза от значительного повреждения путем постепенного восстановления состояния преимущественно в пигментном эпителии [18].

Микроимпульсный диодный лазер успешно применяется в лечение заболеваний сетчатки, в том числе при диабетическом макулярном отеке и отеке макулы при окклюзии ветвей центральной вены сетчатки [19-21].

На моделях пигментного эпителия сетчатки Z. Li с соавторами продемонстрировали, что энергия, передаваемая микроимпульсом, частично подавляла действие медиаторов, замедляющих нормальную реакцию клеток на стресс и компенсаторные механизмы заживления, что позволяло ускорить денатурацию белка [22]. Это является возможной причиной того, почему микроимпульс может вызывать биологический стресс или даже вызвать апоптоз без явного некроза в цилиарном теле [23].

Данные клинических исследований применения диодного микроимпульсного лазера при глаукоме достаточно ограничены. А.М. Тап с соавторами [15] наблюдали за 40 глазами 38 пациентов в среднем $17,3 \pm 2,0$ месяца после трансклеральной диодной мЦФК. Они отмечали среднее снижение ВГД с $40,1 \pm 11,6$ мм рт. ст. до $24,6 \pm 9,9$ мм рт. ст., что привело в 80% случаев к успешному результату (ВГД от 6 до 21 мм рт. ст. и / или 30% снижение от базового уровня с местными гипотензивными средствами или без них).

М.С. Aquino с соавторами [14] наблюдали аналогичный процент пациентов с успешным

результатом лечения в группе пациентов после мЦФК (75% через 18 месяцев по тем же критериям). В этом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали микроимпульсную и стандартную ЦФК. Авторы отмечают большую эффективность и безопасность транссклеральной диодной мЦФК по сравнению с традиционной методикой. Однако следует отметить, что в исследованиях А.М. Тап и М.С. Aquino необходимость повторной лазерной процедуры не считалась успешным результатом лечения, а по их данным, 30% глаз требует повторного лечения и 17% – третьего оперативного лечения мЦФК [14].

В нашем исследовании при наблюдении в течение года успешное снижение ВГД отмечалось в 67% случаев после однократной лазерной процедуры. В отличие от ранее цитированных исследований, наша методология позволила хирургу выбирать различное время лечения в зависимости от тяжести глаукомного процесса. Мы считаем, что индивидуализированный план лечения обеспечивает более эффективное снижение ВГД.

Ретроспективные исследования также сообщили о снижении ВГД после мЦФК с переменными показателями успеха в диапазоне от 22% у педиатрических пациентов до 72,2% у взрослых в конце первого послеоперационного года [24]. При более коротких периодах наблюдения 60 и 90 дней эффективное снижение ВГД было отмечено у 74% [25] и 75% пациентов [26] соответственно. Тем не менее, эти исследования разнообразны по методологии и ограничены сроками наблюдения.

После применения мЦФК все исследователи отмечают снижение количества необходимых местных антиглаукомных препаратов. Предыдущие работы сообщили о значительном снижении количества этих препаратов, варьирующееся в среднем от 2,1-3,3 препарата на исходном уровне до 1,3-2,3 препарата при последнем наблюдении [14, 15, 18, 25]. В представленном исследовании мы также наблюдали заметное снижение количества местных антиглаукомных препаратов начиная с первого месяца после оперативного лечения (Рис. 1). Однако, число используемых препаратов со временем менялось, поскольку лечение корректировалось после каждого посещения в зависимости от переносимости препарата и целевого ВГД.

Когда появляются новые технологии и методики важно изучить возможные осложнения. Учитывая принцип воздействия методик мЦФК и осложнения, которые сопровождают ЦФК, в данное исследование мы включили пациентов, которые имели рефрактерную глаукому и низкие зрительные функции. При этом, в результате наших наблюдений, у 1 больного после мЦФК было снижение остроты зрения (от движения руки у лица до светоощущения). Однако остается не ясным, про-

изошло ли это снижение зрения из-за мЦФК или в связи с естественным течением болезни. М.Е. Emanuel с соавторами опубликовали результаты исследования, в котором отмечалось, что у 41% пациентов после мЦФК было снижение зрения более чем на 0,1, а у 3 больных – потеря светоощущения [18]. М.С. Aquino с соавторами [14] при наблюдении за пациентами после мЦФК наблюдали гораздо более низкое количество случаев ухудшения зрения. Так, в их исследовании, всего у одного больного снизилось зрение от движения руки у лица до светоощущения. А.М. Тап с соавторами [15] отмечают повышение остроты зрения более, чем на 0,1 у 10% пациентов. S. Kuchar с соавторами [25] опубликовали результаты применения мЦФК, по их данным у 20% больных было снижение зрения более чем на 0,1, при этом у 20% было наоборот повышение остроты зрения более чем на 0,1. Срок наблюдения составил 60 дней. Только у 1 пациента в нашем исследовании была послеоперационная гипотония, но она была транзиторной и купировалась при применении местных кортикостероидов и атропина. Послеоперационная гипотония была наиболее частым осложнением в исследовании М.Е. Emanuel [18] по его данным 8 и 3 глаза имели транзиторную гипотонию в периоды наблюдения 3 и 6 месяцев соответственно. В этом исследовании настройки лазера и продолжительность воздействия зависела от выбора хирурга и среднее время лечения составило 319 с. А.М. Тап и М.С. Aquino не отмечают случаев гипотонии после мЦФК, время лечения у них было фиксированным и составляло 100 с. В нашем исследовании послеоперационная гипотония также наблюдалась у пациента, которому проводилось довольно длительное воздействие (320 с) мЦФК, у пациента была неоваскулярная глаукома и ВГД составляло 76 мм рт. ст. Можно предположить, что именно длительное воздействие приводит к гипотонии.

Послеоперационное воспаление довольно часто возникает при мЦФК. В нашем исследовании послеоперационное воспаление было у 4 больных, воспалительная реакция была купирована через месяц после операции. У всех этих пациентов была неоваскулярная глаукома и они получали довольно продолжительное воздействие мЦФК. М.Е. Emanuel [18] отмечает, что послеоперационная воспалительная реакция в течение трех месяцев была у 74% пациентов. В исследовании J.H. Lee [24] умеренная послеоперационная реакция продолжительностью от 2 до 4 недель была у 27 пациентов. A.L. Williams с соавторами [26] выявили у пациентов негроидной и монголоидной расы более длительное и интенсивное послеоперационное воспаление. В послеоперационном периоде мы обследовали макулярную область

сетчатки небольшой группы пациентов (14%, у которых были прозрачными преломляющие среды) с помощью оптической когерентной томографии. Ни у одного из пациентов не было выявлено макулярного отека. A.L. Williams [26] отмечает наличие макулярного отека у 5% больных после мЦФК, хотя другие исследователи не выявили данного осложнения у пациентов в послеоперационном периоде. Как в данном исследовании, так и в предыдущих работах, не было зафиксировано случаев симпатической офтальмии, перфорации склеры и эндофтальмита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроимпульсная трансклеральная диодная ЦФК является безопасной и эффективной операцией для снижения ВГД у пациентов с рефрактерной глаукомой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Quigley H. A., Broman A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
2. Tham Y. C., Li X., Wong T. Y., Quigley H. A., Aung T., Cheng C. Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
3. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40. doi:10.1016/S0002-9394(00)00538-9.
4. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-97.
5. Heijl A., Leske M. C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Reduction of intraocular

pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill : 1960).* 2002;120(10):1268-79.

6. Lichter P. R., Musch D. C., Gillespie B. W., Guire K. E., Janz N. K., Wren P. A. CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943-53.

7. Prum B. E. Jr, Rosenberg L. F., Gedde S. J., Mansberger S. L., Stein J. D., Moroi S. E. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern((r)) guidelines. *Ophthalmology.* 2016;123(1):41-P111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053.

8. Gaasterland D. E., Pollack I. P. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:225-43.

9. Peyman G. A., Naguib K. S., Gaasterland D. Trans-scleral application of a semiconductor diode laser. *Lasers Surg Med.* 1990;10(6):569-75.

10. Lin S. C. Endoscopic and transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma. *J Glaucoma.* 2008;17(3):238-47. doi:10.1097/IJG.0b013e31815f2539.

11. Kosoko O., Gaasterland D. E., Pollack I. P., Enger C. L., Wise J. B., Shields M. B. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103(8):1294-302.

12. Youn J., Cox T. A., Allingham R. R., Shields M. B. Factors associated with visual acuity loss after noncontact transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation. *J Glaucoma.* 1996;5(6):390-4.

13. Bechrakis N. E., Müller-Stolzenburg N. W., Helbig H., Foerster M. H. Sympathetic ophthalmia following laser cyclocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(1):80-4.

14. Aquino MC, Barton K, Tan AM, Sng C, Li X, Loon SC, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(1):40-6. doi:10.1111/ceo.12360.

15. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, Lim ZI, See JL, Chew PT. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(3):266-72. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x.

16. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057.

17. Pantcheva M. B., Kahook M. Y., Schuman J. S., Rubin M. W., Noecker R. J. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(3):270-4. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x.
18. Emanuel M. E., Grover D. S., Fellman R. L., Godfrey D. G., Smith O., Butler M. R. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26(8):726-9. doi:10.1097/ijg.0000000000000715.
19. Moorman C. M., Hamilton A. M. Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye (Lond).* 1999;13(Pt 2):145-50. doi:10.1038/eye.1999.41.
20. Parodi M. B., Spasse S., Iacono P., Stefano G. D., Canziani T. Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 Nm) diode laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(13):4045. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.056.
21. Luttrull J. K., Musch D. C., Mainster M. A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(1):74-80. doi:10.1136/bjo.2004.051540.
22. Li Z., Song Y., Chen X., Chen Z., Ding Q. Biological modulation of mouse RPE cells in response to subthreshold diode micropulse laser treatment. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73(2):545-52. doi:10.1007/s12013-015-0675-8.
23. Amoozgar B., Phan E. N., Lin S. C., Han Y. Update on ciliary body laser procedures. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):181-6. doi:10.1097/icu.0000000000000351.
24. Lee J. H., Shi Y., Amoozgar B., Aderman C., De Alba Campomanes A., Lin S. Outcome of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2017;26(10):936-9. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
25. Kuchar S., Moster M. R., Reamer C. B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci.* 2016;31(2):393-6. doi:10.1007/s10103-015-1856.
26. Williams A. L., Moster M. R., Rahmatnejad K., Resende A. F., Horan T., Reynolds M. Clinical Efficacy and safety profile of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J Glaucoma.* 2018;27(5):445-9. doi:10.1097/ijg.0000000000000934.
27. Vernon S. A., Koppens J. M., Menon G. J., Negi A. K. Diode laser cycloablation in adult glaucoma: long-term results of a standard protocol and review of current literature. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34(5):411-20. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01241.x.
28. Ramli N., Htoon H. M., Ho C. L., Aung T., Perera S. Risk factors for hypotony after transscleral diode cyclophotocoagulation. *J Glaucoma.* 2012;21(3):169-73. doi:10.1097/ijg.0b013e318207091a.

REFERENCES

1. Quigley H. A., Broman A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
2. Tham Y. C., Li X., Wong T. Y., Quigley H. A., Aung T., Cheng C. Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
3. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40. doi:10.1016/S0002-9394(00)00538-9.
4. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-97.
5. Heijl A., Leske M. C., Bengtsson B., Hyman L., Bengtsson B., Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill : 1960).* 2002;120(10):1268-79.
6. Lichter P. R., Musch D. C., Gillespie B. W., Guire K. E., Janz N. K., Wren P. A. CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943-53.
7. Prum B. E. Jr, Rosenberg L. F., Gedde S. J., Mansberger S. L., Stein J. D., Moroi S. E. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern((r)) guidelines. *Ophthalmology.* 2016;123(1):41-P111. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.053.
8. Gaasterland D. E., Pollack I. P. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:225-43.
9. Peyman G. A., Naguib K. S., Gaasterland D. Trans-scleral application of a semiconductor diode laser. *Lasers Surg Med.* 1990;10(6):569-75.

10. Lin S. C. Endoscopic and transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2008;17(3):238-47. doi:10.1097/IJG.0b013e31815f2539.
11. Kosoko O., Gaasterland D. E., Pollack I. P., Enger C. L., Wise J. B., Shields M. B. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103(8):1294-302.
12. Youn J., Cox T. A., Allingham R. R., Shields M. B. Factors associated with visual acuity loss after noncontact transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation. *J Glaucoma*. 1996;5(6):390-4.
13. Bechrakis N. E., Müller-Stolzenburg N. W., Helbig H., Foerster M. H. Sympathetic ophthalmia following laser cyclocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(1):80-4.
14. Aquino MC, Barton K, Tan AM, Sng C, Li X, Loon SC, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(1):40-6. doi:10.1111/ceo.12360.
15. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, Lim ZI, See JL, Chew PT. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(3):266-72. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x.
16. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057.
17. Pantcheva M. B., Kahook M. Y., Schuman J. S., Rubin M. W., Noecker R. J. Comparison of acute structural and histopathological changes of the porcine ciliary processes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35(3):270-4. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01415.x.
18. Emanuel M. E, Grover D. S., Fellman R. L., Godfrey D. G., Smith O., Butler M. R. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26(8):726-9. doi:10.1097/ijg.0000000000000715.
19. Moorman C. M., Hamilton A. M. Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye (Lond)*. 1999;13(Pt 2):145-50. doi:10.1038/eye.1999.41.
20. Parodi M. B., Spasse S., Iacono P., Stefano G. D., Canziani T. Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 Nm) diode laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(13):4045. doi:10.1016/j.optha.2006.05.056.
21. Luttrull J. K., Musch D. C., Mainster M. A. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(1):74-80. doi:10.1136/bjo.2004.051540.
22. Li Z., Song Y., Chen X., Chen Z., Ding Q. Biological modulation of mouse RPE cells in response to subthreshold diode micropulse laser treatment. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):545-52. doi:10.1007/s12013-015-0675-8.
23. Amoozgar B., Phan E. N., Lin S. C., Han Y. Update on ciliary body laser procedures. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):181-6. doi:10.1097/icu.0000000000000351.
24. Lee J. H., Shi Y., Amoozgar B., Aderman C., De Alba Campomanes A., Lin S. Outcome of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2017;26(10):936-9. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
25. Kuchar S., Moster M. R., Reamer C. B., Waisbourd M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci*. 2016;31(2):393-6. doi:10.1007/s10103-015-1856.
26. Williams A. L., Moster M. R., Rahmatnejad K., Resende A. F., Horan T., Reynolds M. Clinical Efficacy and safety profile of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27(5):445-9. doi:10.1097/ijg.0000000000000934.
27. Vernon S. A., Koppens J. M., Menon G. J., Negi A. K. Diode laser cycloablation in adult glaucoma: long-term results of a standard protocol and review of current literature. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34(5):411-20. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01241.x.
28. Ramli N., Htoon H. M., Ho C. L., Aung T., Perera S. Risk factors for hypotony after transscleral diode cyclophotocoagulation. *J Glaucoma*. 2012;21(3):169-73. doi:10.1097/ijg.0b013e318207091a.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУЛЬФИДНЫХ ПЕЛОИДОВ ОЗЕРА САКИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ МЕТОДЕ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Кузнецова М. Ю., Шеренговская Ю. В., Прохоров Д. В., Нгема М. В.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кузнецова Марина Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: mary.kuznetz2013@yandex.ru

For the correspondence: Kuznetsova Marina Yu., PhD, assistant, Assistant of Department of Dermatology and Cosmetology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: mary.kuznetz2013@yandex.ru

Information about authors:

Kuznetsova M. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-9227-4751>

Sherengovskaya Yu. V., <http://orcid.org/0000-0002-9939-2387>

Prokhorov D. V., <http://orcid.org/0000-0003-2916-8336>

Nguema M. V., <http://orcid.org/0000-0002-5018-2629>

РЕЗЮМЕ

Псориаз занимает ведущую позицию среди хронических дерматозов, является иммуноопосредованным заболеванием с резистентными к лечению формами. Это обуславливает необходимость изучения данного заболевания с целью поиска новых методов терапии и оптимизации этапного лечения для продления межрецидивного периода, что позволит улучшить качество жизни пациентов. Нами было изучено влияние комплексного метода пелоид-бальнеотерапии с применением препарата альфа-липовоевой кислоты на клинические и иммунологические показатели больных псориазом. В исследовании участвовали 90 пациентов, которые больны псориазом (критерий включения – легкая и средняя степени тяжести) и 30 практически здоровых лиц. Были использованы клинические методы исследования: Index PASI, ДИКЖ. Иммунологические методы исследования: концентрацию цитокинов крови - IL-1α, IL-2, IL-8, TNFα, IL-10 определяли методом ТИФА. Кожа исследована с использованием световой микроскопии, проведена иммуногистохимия. В результате применения комбинированного лечения у пациентов зафиксирован интенсивный регресс дерматологических индексов, с улучшением качества жизни пациентов, при патоморфологическом исследовании кожи отмечается снижение продукции воспалительных цитокинов. Применение комплексного метода пелоид-бальнеотерапии на озере Саки показало высокую клиническую эффективность, что позволило значительно улучшить качество жизни пациентов в минимальные сроки лечения. Полученные результаты позволяют оптимизировать лечение псориаза в условиях курорта.

Ключевые слова: псориаз; дерматологические индексы; иммунные и морфологические изменения; пелоиды; рапа озера Саки; альфа-липовая кислота.

EFFICACY OF SULFIDE PELOIDS OF THE LAKE SAKI IN THE COMBINED USE IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Kuznetsova M. Yu., Sherengovskaya Yu. V., Prokhorov D. V., Nguema M. V.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Psoriasis occupies a leading position among chronic dermatoses, is an immune-mediated disease with forms resistant to treatment. This necessitates the study of this disease in order to search for new methods of therapy and optimize staged treatment to prolong the relapse period, which will improve the quality of life of patients.

We have studied the effect of the complex method of peloid-balneotherapy with the use of an alpha-lipoic acid preparation on the clinical and immunological parameters of patients with psoriasis. The study involved 90 patients with psoriasis (inclusion criterion - mild and moderate severity) and 30 apparently healthy individuals. Clinical research methods were used: Index PASI, DIKZH. Immunological research methods: the concentration of blood cytokines - IL-1α, IL-2, IL-8, TNFα, IL-10 was determined by ELISA. The skin was examined using light microscopy, immunohistochemistry was performed. As a result of the use of the combined treatment, patients showed an intense regression of dermatological indices, with an improvement in the quality of life of patients, with a pathomorphological examination of the skin, a decrease in the production of inflammatory cytokines was noted. The use of the complex method of peloid-balneotherapy on Lake Saki has shown high clinical efficiency, which has significantly improved the quality of life of patients in the shortest possible time of treatment. The results obtained make it possible to optimize the treatment of psoriasis in the conditions of the resort.

Key words: psoriasis; dermatological indices; immune and morphological changes; peloids; brine from the Lake Saki; alpha-lipoic acid.

На сегодняшний день псориаз во всем мире является серьезной проблемой, которая связана не только с высокой распространенностью заболевания в большинстве стран, но и с увеличением резистентных к лечению, рецидивирующих, тяжелых с агрессивным течением форм заболевания, что приводит к психологической и социальной дезадаптации больных.

Заболеваемость псориазом имеет тенденцию к росту и составляет 125 млн случаев в популяции, в Российской Федерации насчитывает до 72,3 случаев на 100 тыс., населения [1-3].

Ключевым патогенетическим механизмом псориаза является нарушение цитокиновой регуляции иммунного ответа с аккумуляцией активных (Т-лимфоцитов CD8+ и CD4+ в дермальном очаге с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23. Доказано влияние активированного ядерного фактора NF-kB (nuclear factor kappa B) на продукцию цитокинов, что в целом, инициирует патоморфоз эпидермиса, очаг воспаления в дерме с формированием псориазической бляшки [4-7].

По многочисленным научным данным роль ИЛ-10 в патогенезе псориаза представляет собой важный иммунорегулятор, который участвует в процессах адаптации организма [8-12]. Принципиальный выбор метода терапии зависит от тяжести псориаза. При легкой форме заболевания современные методы топической терапии не всегда эффективны. Системная терапия используется при выраженной клинической картине, несмотря на высокую результативность, в некоторых случаях может вызвать нежелательные осложнения, что приводит к снижению длительности терапии и уменьшению терапевтического эффекта соответственно [13-15]. В связи с этим, максимальное использование отечественных лечебных природных факторов, которые считаются физиологическими, многофункциональными, безопасными средствами воздействия на организм, являются актуальными и экономически выгодными [15; 16].

На Крымском полуострове уникальный приморский климат, позволяющий в лечении и реабилитации больных псориазом использовать сочетанное применение грязевых процедур, аэро-, гелио-, талассотерапии, терапии с помощью уникальной по составу рапы. Комплексный подход является особо значимым в лечении хронических дерматозов [16].

На протяжении многих лет Крым славится своими бальнеогрязевыми месторождениями, самые известные из них Керченское, Тарханкутское, Красноперекое, соленое озеро Саки. Зарождением научной классической школы грязелечения в России послужило открытие первого офици-

ального грязевого курорта - соленое озеро Саки (сильноминерализованный водоем Евпаторийской группы) в 1827 году, расположенного у берега Каламитского залива в юго-западном Крыму.

Согласно актуальным научным исследованиям донные отложения озера Саки представляют собой черный и ниже темно-серый ил, сверху покрытый озерной рапой мощностью до 0,7 м и гипсовой коркой с водорослевым «войлоком» мощностью до 0,4 м. [16]. Установлено, что по ионному составу Сакские пелоиды относятся к сульфатно-карбонатному типу грязей, с минерализацией до 200 г/л. Минерализация рапы озера является высокой и составляет до 270-300 г/л, содержит повышенное содержание сульфидов. Ежегодно на Сакском термальном месторождении добывают до 80 тонн лечебной грязи.

Уникальность химического состава пелоидов и рапы озера Саки обеспечивается высоким содержанием в пелоидах - сульфатов, карбонатов, бишофита, магния, лития, марганца, селена, молибдена, йода, серы, тиамин (B1), токоферолов (E), ретинола (A) и аминокислот по сравнению с зарубежными аналогами [17; 18].

Химический и температурный фактор пелоидов и рапы обеспечивает выраженный саногенетический эффект. В результате местного применения комбинаций лечебной грязи и рапных ванн на рецепторной поверхности кожи образуется «солевой плащ» посредством которого в течение нескольких часов, происходит адсорбция газообразных химических молекул с последующей резорбцией в кровь, что обуславливает снижение активности ядерного транскрипционного фактора - nuclear factor kappa B (NF-kB), цитотоксичности Т-лимфоцитов и уменьшению воспаления в дерме [19; 20].

Аппликации лечебной грязи и рапы оказывают на кожу кератолитический, противовоспалительный, рассасывающий, пиллинговый, микромассажный эффекты, а повторные процедуры приводят к его закреплению.

С целью усиления терапевтической эффективности курс пелоидо-бальнеотерапии сочетали с приемом АЛК, (Acidi thioctici) сернистой, незаменимой жирной кислоты. Механизм действия альфа-липоевой кислоты заключается в действии ионов серы, которые обеспечивают синтез коллагена кожи, защиту клетки от окисления. Благодаря выраженным гидрофильным и липофильным свойствам молекулы АЛК свободно проникают в клеточные мембраны и цитоплазму клеток, оказывая иммуномодулирующий, мощный противовоспалительный эффект путем уменьшения активации ядерного фактора NF-kB, являющимся регулятором иммунных реакций [21-23].

Целью исследования является изучение влияния комплексного метода пелоид-бальнеотерапии с применением препарата альфа-липоевой кислоты на озере Саки на клинические и иммунологические показатели у больных псориазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 90 больных псориазом, мужчин из них - 51, а женщин - 49, среднее значение возраста: $37,3 \pm 12,7$ года, контрольная группа включила 30 практически здоровых лиц. Все дали письменное согласие на участие в клиническом исследовании.

1-ая группа состояла из 45 пациентов, из которых количество мужчин - 27 человек, женщин - 18. Из них пациенты с легкой степенью тяжести псориаза 1(A) -- 8 (40%) -, PASI -- $7,43 \pm 1,16$, со средней степенью тяжести псориаза 1 (B) - 27 (60%), PASI - $15,97 \pm 3,53$. Возраст исследуемой группы: от 23 до 65 лет включительно. Для пациентов с псориазом легкой степени тяжести был рекомендован обычный режим терапии длительностью 14 дней. Лечение проводилось в обычном режиме для подгруппы 1(A) и по митигированной методике в подгруппе 1(B). Пациентам группы 1-ой группы были назначены рапные ванны продолжительностью 15 мин (концентрация 40 г/л, при 37°C) в сочетании с аппликациями лечебной грязи, время экспозиции 20 минут, температура 38°C.

Во 2-ую группу исследования вошли 45 пациентов, из которых - 21 женщина и 24 мужчины с обыкновенным псориазом. Легкая степень тяжести 2(A) - составила 16 человек (35,6%), PASI - $7,55 \pm 2,29$. Средняя степень тяжести 2(B) - 29 (64,4%), PASI - $15,78 \pm 3,45$.

Данная группа получала следующее лечение: бальнеотерапия в сочетании с приемом АЛК. Больным подгруппы 2(A) – была назначена пелоидобальнеотерапия в сочетании с приемом препаратом АЛК. Подгруппа 2(B) получала лечение в виде аппликаций лечебной грязи в сочетании с рапными ваннами (ослабленный режим) и приемом препарата АЛК.

Контрольная группа включила 30 здоровых лиц, из них 16 мужчин и 14 женщин, которые не имели кожных болезней, в соотношении сопоставимом по возрасту и гендерным признакам.

В анализируемые группы осуществлялся подбор пациентов, которые были однородны по половой принадлежности, возрасту, анамнезу заболевания, сопутствующей хронической патологии. Стоит отметить, что у 57 пациентов из 90 отмечалась резистентность к стандартному лечению, которое больные получали согласно клиническим рекомендациям. У всех пациентов было проведе-

но клинико-лабораторное исследование на 1-е и 14-е сутки терапии.

Клинические методы исследования. С целью оценки клинической картины дерматоза, качества и эффективности лечения были использованы следующие шкалы: PASI, индекс sPGA, ДИКЖ.

Каждый пациент по завершению этапа санаторно-курортного лечения получил анкету – схему обратной связи, в которой обязательными пунктами для заполнения являлись: количество рецидивов, длительность ремиссии на протяжении 6 и 12 месяцев после выписки.

Иммунологические методы исследования. Концентрацию провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-8, TNF α и противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом тИФА. При морфологическом исследовании кожи была проведена световая микроскопия, иммуногистохимия.

Статистические методы. При статистическом анализе проверки распределения на нормальность использовали χ^2 и W-критерий Шапиро-Уилкса, сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. В расчетах использовали программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате сравнительного анализа динамики дерматологических показателей в двух анализируемых группах: 1-я группа и 2-я группа установлена однонаправленная положительная динамика дерматологических индексов.

На основании полученных данных исследования было установлено, что во 2-ой группе, которая получала комбинированное лечение отмечалось выраженное клиническое улучшение: PASI 75 - у 18 (40%) пациентов, а в 1-й группе -- у 12 (26,6%) соответственно; клиническое улучшение PASI 50 получено у 29 (64,5%) и у 25 (57,6%) пациентов. Стоит отметить, что в обеих исследуемых группах пациентов не было отмечено ухудшения состояния и отсутствия эффекта от лечения.

Как видно из представленных данных, в таблице 3 у пациентов в подгруппе 1(B) и 2(B) средний уровень цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-8, TNF α , ИЛ-10 был достоверно выше соответственно в 5,2, 2,5, 7,5, 4,3 раза относительно группы здоровых лиц ($P < 0,001$). Комплексный метод пелоидо-бальнеотерапии способствовал значительному, достоверному снижению продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-10, TNF- α крови в группе пациентов с псориазом средней степени тяжести ($P < 0,001$).

Таблица 1

Изменение индекса PASI в зависимости от методик проводимой терапии у больных псориазом в группах сравнения

Подгруппа	Природные факторы озера (mean ± SD PASI) (1-я группа; n = 45)		Природные факторы озера + альфа-липоевая кислота (mean ± SD PASI) (2-я группа; n = 45)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1(A), 2(A)	7,56 ± 2,3 (n = 18)	3,55 ± 1,23 p ₁ < 0,001	7,44 ± 1,17 (n = 16)	3,47 ± 2,22 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05
1(B), 2(B)	15,79 ± 3,46 (n = 27)	7,47 ± 2,57 p ₂ < 0,001	15,98 ± 3,54 (n = 29)	4,24 ± 2,33 p ₂ < 0,001

Таблица 2

Изменение концентрации цитокинов в зависимости от выбранного метода лечения в исследуемых группах

Показатели пкг/мл	Здоровые доноры	Лечебная грязь+рапа группа 1, n=45		Лечебная грязь+рапа +АЛК группа 2, n=45	
		1(A)	1(B)	2(A)	2(B)
	n=25	n=18	27	n=16	n=29
ИЛ-1α	3,4±0,2	6,1±0,51 3,98±0,49 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	17,2±1,80 15,1±1,23 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05	6,6±0,54 3,52±0,42 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	17,4±1,20 9,58±0,32 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001
ИЛ-2	5,27±0,3	7,1±0,60 5,17±0,52 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05	16,2±1,3 15,75±0,98 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	7,60±0,63 4,83±0,68 P ₁ <0,001 P ₃ <0,01	15,3±1,60 13,54±0,97 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₃ <0,001
ИЛ-8	31,3±2,3	42,3±2,30 37,27±1,22 P ₁ <0,05 P ₃ >0,05	60,3±4,70 58,11±2,36 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05	40,27±3,20 35,6±2,17 P ₁ <0,05 P ₃ >0,05	62,9±3,10 54,03±2,07 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₃ <0,01
TNF-α	1,71±0,18	7,31±0,22 5,28±0,66 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	12,81±0,56 9,17±0,82 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	7,11±0,20 4,76±0,62 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	13,70±0,64 8,21±0,32 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₃ <0,001
ИЛ-10	6,67±0,56	8,11±0,52 7,12±0,56 P ₁ <0,01 P ₃ <0,001	25,7±0,41 18,03±0,55 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001	8,1±0,42 6,39±0,49 P ₁ >0,05 P ₃ <0,05	26,1±0,57 16,37±0,61 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001

Примечание: P - статистическая значимость различий, P₁-значимое отличие от контроля, P₂ - различия между степенями тяжести, P₃ - статистическая значимость различий внутри группы. Числитель-значение показателя до лечения; знаменатель-значение показателя после лечения.

В результате гистологического исследования биоптатов кожи больных псориазом в подгруппе 1(A) и 2(B) обнаружен выраженный акантоз эпидермиса, гиперкератоз, паракератоз экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис, истончение зернистого слоя. Периваскулярно выявляли уме-

ренные инфильтраты с примесью единичных эозинофильных гранулоцитов, отек в дерме с периваскулярной инфильтрацией средней интенсивности.

Результаты иммуногистохимического исследования, показали, что до лечения, у больных псориа-

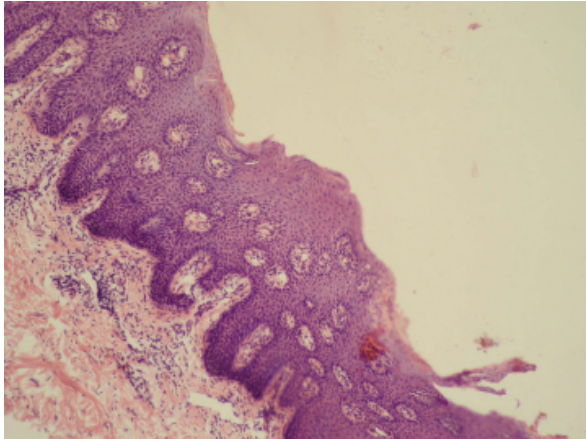


Рис.1. Патоморфологическое исследование фрагмента кожи до лечения

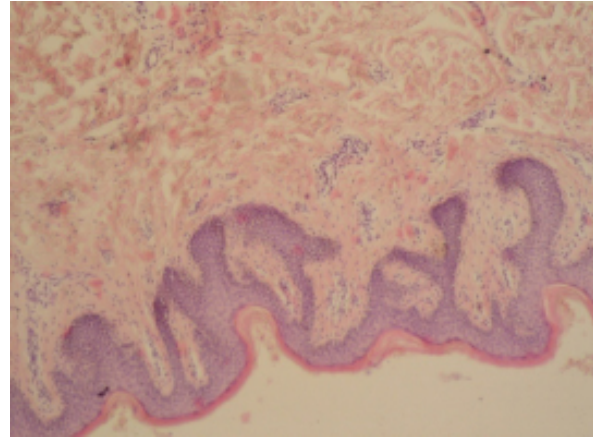


Рис. 2. Патоморфологическое исследование фрагмента кожи после лечения

азом в группе (1), (2) клеточный воспалительный инфильтрат характеризовался резким повышением клеток лимфоцитарного ряда.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате лечения воспалительный инфильтрат уменьшился в объеме, а также признаки паракератоза и акантоза в группе 1 и группе 2 стали

менее выражены (рис. 2). Проведенные исследования послужили основанием для разработки комплексного дифференцированного метода лечения больных псориазом с использованием лечебных природных факторов озера Саки в комбинации с приемом препарата АЛК, учитывая клинические и иммунологические показатели пациентов (рис.3)

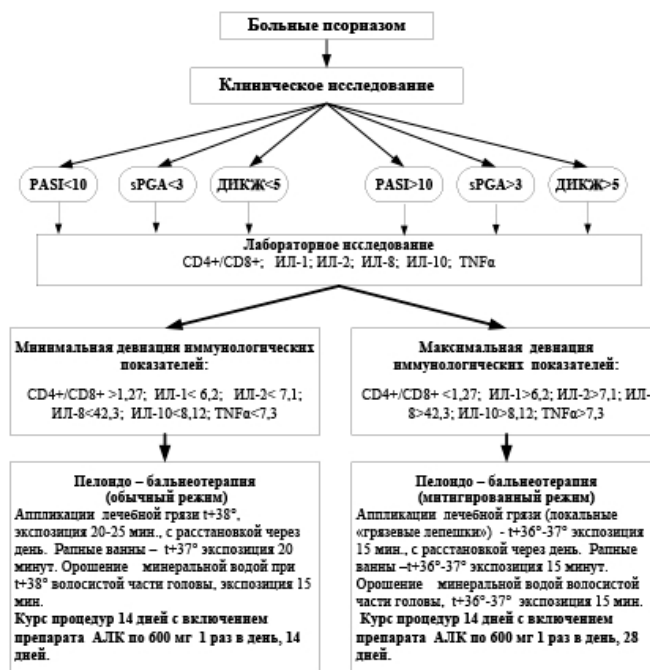


Рис. 3. Комплексный метод пелоидо-бальнеотерапии на озере Саки с применением препарата альфа-липовой кислоты у больных псориазом легкой и средней степени тяжести.

ВЫВОДЫ

1. Применение пелоидо-бальнеотерапии в комплексе с препаратом АЛК позволяет достигнуть регрессии клинической картины, уменьшения показателей дерматологических индексов PASI, следовательно повышения качества жизни пациентов при минимизированных сроках лечения.

2. Применение процедур лечебной грязи,

рапных ванн и курса препарата альфа-липовой кислоты потенцируют терапевтический эффект природных факторов, что приводит к улучшению иммуно-патоморфологических показателей воспаления в дерме.

3. Разработанный комплексный метод терапии и реабилитации больных псориазом может быть рекомендован в широкой практике на основании полученных результатов исследования, которые

свидетельствуют о высокой эффективности и переносимости данной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Карамова А. Э. Распространенность генетических факторов риска псориаза среди населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;(6):69–76
2. Аликбаев Т. З., Разнатовский К. И., Васильева Н. В., Авдеева М. В., Филатов В. Н. Состояние заболеваемости и оказание специализированной медицинской помощи больным псориазом. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;63(2):73–78. doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-2-73-78
3. Бакулев А. Л., Фитилева Т. В., Новодежкина Е. А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):67-76. doi:10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76
4. Лукьянов А. М., Малютин В. А., Сикорская Т. А. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза. Здравоохранение (Минск). 2013;6:19–24
5. Притуло О. А., Рычкова И. В. Современные представления о патогенезе псориаза. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(1):141-153
6. Олисова О. Ю. Теплюк Н. П., Пинегин В. Б. Современные методы лечения псориаза. Русский медицинский журнал. 2015;(9):483-486.
7. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Пьюиг Л. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестн. Дерматол. и венерологии. 2010;1:35–47
8. Anupam M., Fallen R. S., Cavalcante L. H. Cytokine-based therapy in psoriasis. Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2013;44(2):173–182.
9. Коротаева Т. В., Логинова Е. Ю., Новиков А. А. Цитокиновый профиль при псориазическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови. Научно-практическая ревматология. 2011;1:27–32
10. Пашкин А. Ю., Воробьева Е.И.2, Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В., Гарабаджиу А. В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. Медицинская иммунология. 2018;20(2):163-170
11. Baliwag J., Barnes D. H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. Cytokine. 2015;73(2):342-350. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.014
12. Warren R. B., Smith C. H., Yiu Z. Z. N. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the british association of dermatologists biologic interventions register (BADBIR). Journal of Investigative Dermatology. 2015; (135):2632–40. doi:10.1038/jid.2015.208
13. Harari M., Yaron Sela, Arie Ingber Dead sea climatotherapy for psoriasis vulgaris: analysis of short-term results. Journal Glob Dermatol. 2016; 3(3):295–301
14. Новоселов А. В., Ткаченко С. Б., Новоселов В. С. Зарубежный взгляд на топическую терапию псориаза. Трудный пациент. 2013;11(6):28-32
15. Зыкова Е. А., Новиков А. И., Охлопков В. А., Правдина О. В. Особенности течения иммунного воспаления в псориазической папуле на фоне проведения отдельных вариантов традиционной терапии. Практическая медицина. 2013;73(1):66-69
16. Попов Ю. В., Гулов О. А., Васенко В. И. О строении и составе толщи илов Сакского озера (Крым). Отечественная геология. 2015;(3):45–52
17. Куликов А. Г., Шахова А. С. Роль физических факторов в комплексной терапии псориаза. Физioterapia, бальнеология, и реабилитация. 2013;(1):45–51
18. Котова И. К., Каюкова Е. П., Мордухай-Болтовская Л. В. Закономерности формирования состава иловых грязей Мертвого моря и соляных озер Крыма. Вестник СПбГУ. 2015;(2):85–102
19. Пахнова Л. Р., Самоутруева М. А., Башкина О. А., Цибизова А. А. Пеллоидотерапия заболеваний кожи. Астраханский медицинский журнал. 2017;1:1-20
20. Некипелова А. В. Влияние лечебных грязей на оздоровление больных хроническими дерматозами. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2016;1:68-71.
21. Загритдинова Р. М., Филимонов М. А., Трусов В. В., Орлов С. А., Иванова М. А. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции. Вестник дерматологии и венерологии. 2006;3:11–14
22. Нагоев Б. С., Гострова С. В., Хараева З. Ф. Свободно-радикальный статус крови и патологически измененного эпидермиса больных псориазом. Вестник новых медицинских технологий. 2008;5(2):195-196

23. Кузнецова М. Ю., Пritуло О. А., Довгань И. А., Соколова О.Н. Клиническая эффективность и особенности иммунологических изменений у больных псориазом при комплексном применении сульфидных пелоидов Сакского озера. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;23(5):303-311

REFERENCES

1. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Karamova A. E. Prevalence of genetic risk factors of psoriasis among the population of the Russian Federation. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2014;(6):69-76. (In Russ.)
2. Alikbaev T. Z., Raznatovsky K. I., Vasilyeva N. V., Avdeeva M. V., Filatov V. N. State of morbidity and provision of specialized medical care for psoriasis patients. *Zdravookhranenie Rossii Federatsii [Health care of the Russian Federation]*. 2019;63(2):73-78. (In Russ.). doi:10.18821/0044-197X-2019-63-2-73-78
3. Bakulev A. L., Fitileva T. V., Novoderezhkina E. A., Gillotu I., Tian H., Hove T. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2018;94(3):67-76. (In Russ.). doi:10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76
4. Lukyanov A. M., Malyutin V. A., Sikorskaya T. A. Current views on the immunopathogenesis of psoriasis. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2013;6:19-24. (In Russ.)
5. Pritulo O. A., Rychkova I. V. Modern ideas about the pathogenesis of psoriasis. *Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2017;20(1):141-153
6. Olisova O. Yu Teplyuk N. P., Pinegin V. B. Modern methods of treatment of psoriasis. *Russian medical journal*. 2015;(9):483-486. (In Russ.)
7. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Nicholas J. F., Puig L. Immune mechanisms of psoriasis. *New strategies for biological therapy .Vestn. Dermatol. and Venerology*. 2010;1:35-47. (In Russ.)
8. Anupam M., Fallen R. S., Cavalcante L. H. Cytokine-based therapy in psoriasis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2013;44(2):173-182
9. Korotayeva T. V., Loginova E. Yu., Novikov A. A. Cytokine profile in psoriatic arthritis: search for interrelations with inflammation and blood rheological properties. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2011;1:27-32. (In Russ.)
10. Pashkin A. Y., Vorobieva E. I., Khayrutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V., Garabagiu A. V. The role of cytokines of the interleukin-36 family in the immunopathogenesis of psoriasis. *Medical Immunology*. 2018; 20(2):163-170
11. Baliwag J., Barnes D. H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342-350 <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.014>
12. Warren R. B., Smith C. H., Yiu Z. Z. N. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British association of dermatologists biologic interventions register (BADBIR). *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;(135):2632-40 <https://doi.org/10.1038/jid.2015.208>
13. Harari M., Yaron Sela, Arie Ingber Dead sea climatotherapy for psoriasis vulgaris: analysis of short-term results. *Journal Glob Dermatol*. 2016;3(3):295-301
14. Novoselov A. V., Tkachenko S. B., Novoselov V. S. Foreign view on topical therapy of psoriasis. The difficult patient. 2013;11(6):28-32. (In Russ.)
15. Zykova E. A., Novikov A. I., Okhlopkov V. A., Pravdina O. V. Features of the course of immune inflammation in psoriatic papule against the background of some variants of conventional therapy. *Practical medicine*. 2013; 73(1):66-69. (In Russ.)
16. Popov Yu. V., Gulov O. A., Vasenko V. I. On the structure and composition of the silt thickness of Saksy lake (Crimea). *Otechestvennaya geologia*. 2015;(3):45-52. (In Russ.)
17. Kulikov A. G., Shakhova A. S. The role of physical factors in the complex therapy of psoriasis. *Physiotherapy, balneology, and rehabilitation*. 2013;(1):45-51. (In Russ.)
18. Kotova I. K., Kayukova E. P., Mordukhai-Boltovskaya L. V. Regularities of formation of the composition of silt mud of the Dead Sea and salt lakes of the Crimea. *Vestnik (Herald) of St. Petersburg State University*. 2015; (2) : 85-102. (In Russ.)
19. Pakhnova L. R., Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Tsibizova A. A. Peloidotherapy of skin diseases. *Astrakhan medical journal*. 2017;1:1-20. (In Russ.)
20. Nekipelova A. V. Influence of therapeutic mud on the recovery of patients with chronic dermatosis. *Pulse Medical and Pharmaceutical Journal*. 2016;1:68-71. (In Russ.)
21. Zagritdinova R. M., Filimonov M. A., Trusov V. V., Orlov S. A., Ivanova M. A. Functional disorders of the hepatobiliary system in patients with psoriasis and the possibility of their correction. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2006;3:11-14. (In Russ.)
22. Nagoev B. S., Gostrova S. V., Kharaeva Z. F. Free-radical status of blood and pathologically altered epidermis of psoriasis patients. *Bulletin of new medical technologies*. 2008;5(2):195-196. (In Russ.)
23. Kuznetsova M. Y., Pritulo O. A., Dovgan I. A., Sokolova O. N. Clinical efficacy and peculiarities of immunological changes in patients with psoriasis in the complex application of sulfide peloids Saki Lake. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):303-311. (In Russ.)

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

Михайличенко В. Ю., Воронков Д. Е., Кисляков В. В., Цап А. А.

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Михайличенко Вячеслав Юрьевич, д.мед.н., зав.кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: pancreas1978@mail.ru

For correspondence: Vyachslav Yu. Mikhailichenko, MD, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Care, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Information about authors:

Mikhailichenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Voronkov D. Ye., <https://orcid.org/0000-0003-0777-0051>

Kislyakov V. V., <https://orcid.org/0000-0001-6599-5756>

Tsap A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9284-1063>

РЕЗЮМЕ

Распространенный гнойный перитонит остается актуальной проблемой в неотложной абдоминальной хирургии. Освещены проблемные вопросы лечения перитонита, в частности, показания к выполнению санационных релапаротомий, методики закрытия брюшной полости при распространенном гнойном перитоните, методы дренирования брюшной полости. Но в последние годы все больше пациентов с запущенными формами гнойного перитонита, лечение которых, требует искать новые пути в лечения. Под нашим наблюдением находилось 117 пациентов с распространенными формами перитонита за периода с 2010 по 2020 гг. Для анализа эффективности методов лечения больные были разделены на две группы: контрольную 57 пациента и основную 60 пациентов. Группы пациентов были сопоставимы по заболеваниям, осложнившимся распространенным перитонитом, тяжести состояния, возрастному и половому составу. Разработаны и внедрены в клиническую практику способы лечения распространенного гнойного перитонита, основанные на собственном способе временного закрытия брюшной полости под контролем внутрибрюшного давления и применении пенополиуретановой пластины, обработанной водорастворимой мазевой композицией. Достигнуты значительные положительные результаты в купировании воспалительного процесса в брюшной полости при перитоните; уменьшены количество санационных релапаротомий; снижены послеоперационные осложнения с 85,96% до 51,67%; достигнуто снижение послеоперационной летальности с 36,84% до 16,67%.

Ключевые слова: перитонит, хирургическое лечение

TREATMENT OF SEVERE FORMS OF EXTENDED PURULENT PERITONITIS

Mikhailichenko V. Y., Voronkov D. E., Kislyakov V. V., Tsap A. A.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Extended purulent peritonitis remains an actual problem in emergency abdominal surgery. The problematic issues of the treatment of peritonitis are highlighted, in particular, indications for performing rehabilitation relaparotomies, methods of closing the abdominal cavity with widespread purulent peritonitis, methods of drainage of the abdominal cavity. But in recent years, more and more patients with neglected forms of purulent peritonitis, treatment of which requires looking for new ways to treat. Under our supervision, there were 117 patients with common forms of peritonitis for the period from 2010 to 2020. To analyze the effectiveness of treatment methods, patients were divided into two groups: the control group of 57 patients and the main group of 60 patients. The groups of patients were comparable in terms of diseases complicated by prevalent peritonitis, severity of the condition, age and gender composition. Methods of treatment of prevalent purulent peritonitis have been developed and introduced into clinical practice, based on the author's method of temporary closure of the abdominal cavity under the control of intra-abdominal pressure and the use of a polyurethane foam plate treated with a water-soluble ointment composition. The authors achieved significant positive results in the relief of the inflammatory process in the abdominal cavity with peritonitis; reduced the number of rehabilitation relaparotomies; reduced postoperative complications from 85.96% to 51.67%; achieved a reduction in postoperative mortality from 36.84% to 16.67%.

Key words: peritonitis, surgical treatment

«Я и мои современники воспитаны в страхе перед Богом и перитонитом», — так в 1876 г. охарактеризовал проблему перитонита Вегнер. В настоящее время проблема перитонита не стала менее актуальной. Оптимизм, возникший с при-

ходом эры антибиотиков, применение экстракорпоральных методов детоксикации не оправдали ожиданий. Использование различных методов дренирования не предотвращает возникновение тяжелых послеоперационных осложнений, тре-

бующих неоднократного выполнения оперативного вмешательства. О нерешенности проблемы свидетельствует высокая летальность — 50-86% [1-3].

В современных условиях распространенные формы гнойного перитонита как осложнение деструктивных процессов в брюшной полости не отделимы от проблем абдоминального сепсиса. [2; 4]. Особенности абдоминального сепсиса у хирургического больного определяются: наличием множественных или резидуальных очагов инфекции; быстрым включением механизмов эндогенной транслокации микроорганизмов и токсинов; быстрым прогрессированием инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности; наличием полимикробной инфекции; высокой летальностью; необходимостью строгого соблюдения основных принципов терапии (адекватная хирургическая санация, оптимизированная антимикробная терапия, стандартизованная корригирующая интенсивная терапия) [4; 5].

Трудным и неоднозначным является выбор оптимальной лечебно-хирургической тактики [6]. Принцип радикального оперативного лечения основан на полном, адекватном и раннем устранении или отграничении всех основных, дополнительных и потенциальных источников эндогенной интоксикации как микробного, так и дисметаболического происхождения. На следующем этапе оперативного лечения осуществление перитонеального лаважа и санации брюшной полости обеспечивает, правда, не во всех ситуациях, достаточный деконтаминационный и детоксикационный эффект. Лечение остаточного и профилактики повторного инфицирования брюшной полости достигается путем обоснованного выбора программированной ревизии и санации брюшной полости, лапаростомии [5; 9; 10-13].

В последние годы практическая хирургия получила новые мази многокомпонентного действия, на водорастворимой основе. Эти мази обладают сорбционным, обезболивающим, антимикробным, некролитическим действиями. Применение многокомпонентных водорастворимых мазей для купирования воспалительного процесса в гнойной хирургии имело положительный эффект. Они прошли экспериментальные и клинические исследования при различных гнойно-некротических процессах мягких тканей, при гнойно-некротических осложнениях панкреатита. Но при гнойном перитоните, исследований нет.

Цель работы: улучшить результаты лечения пациентов с запущенными формами распространенного гнойного перитонита, которые нуждаются в многократных санациях брюшной полости ввиду невозможности купирования воспалительного процесса на первичной операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 117 пациентов, проходивших лечение в хирургических стационарах г. Симферополь за период с 2010 – 2020 гг.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 80 лет; наличие острой хирургической патологии органов брюшной полости осложненной распространённым гнойно-фибринозным перитонитом, показатель МПИ не менее 21 балла; ИБП не менее 15 баллов.

Для анализа эффективности методов лечения больные были разделены на две группы: контрольную 57 пациента, ретроспективная группа, на основе анализа историй болезни, и основную 60 пациентов – на которых применены методики лечения. Группы пациентов были сопоставимы по заболеваниям, осложнившимся распространённым перитонитом, тяжести состояния, возрастному и половому составу.

Причинами распространённого гнойного перитонита послужили: перфоративная язва, перфорация кишечника, деструктивный аппендицит, мезентериальный тромбоз, деструктивный холецистит, ущемленная грыжа, послеоперационный перитонит (таб. 1).

В послеоперационном периоде у пациентов контрольной и основной группы проводилась терапия, включающая в себя: антибактериальную терапию, инфузионно – дезинтоксикационную терапию, адекватное обезболивание, респираторную поддержку. Кроме этого в основной группе нами проводилась фармакологическая коррекция гипоксии, нарушений обменных процессов и микроциркуляторных, синдром энтеральной недостаточности (СЭН); раннее энтеральное питание. Для этого в настоящее время применяются антигипоксанты, основное действие которых направлено на уменьшение степени свободнорадикального окисления и повышению мощности антиоксидантных систем организма, а также способствующих снижению уровня гипоксического воздействия и, тем самым, коррекцию микроциркуляторных нарушений.

Нами разработана методика хирургического лечения распространенного фибринозно-гнойного перитонита основанная на ушивании передней брюшной стенки спиралевидным швом под контролем внутрибрюшного давления (ВБД), интраабдоминальном применении полиуретанового пласта, пропитанного мазевой композицией. Применение спиралевидного шва одновременно является и профилактикой эвентерации в послеоперационном периоде [7]. Полиуретановый пласт применялся в тех случаях, когда у пациентов был недостаточно большой сальник или он полностью отсутствовал.

Таблица 1

Причины перитонита

Причины перитонита	Группа больных			
	Основная (n=60)		Контрольная (n=57)	
	абс.	проц.	абс.	проц.
Перфоративная язва	12	20	10	17,54
Перфорация толстой кишки	11	18,33	13	22,82
Перфорация тонкой кишки	4	6,67	3	5,26
Деструктивный аппендицит	7	11,67	5	8,77
Мезентериальный тромбоз	3	5	7	12,28
Деструктивный холецистит	7	11,67	9	15,79
Ущемленная грыжа	6	10	5	8,77
Послеоперационный перитонит	10	16,66	5	8,77
Итого	60	100	57	100

Способ заключается в следующем: устраняется или ограничивается источник перитонита. После чего при отсутствии большого сальника или его вовлечения в воспалительный процесс (последний резецируется) петли кишечника покрываются полиуретановый пластом, в толщине которого устанавливаются 4 трубчатых микроирригатора для введения водорастворимой мази «Левомеколь» и для введения антисептических растворов в послеоперационном периоде. После чего передняя брюшная стенка сводится непрерывным спиралевидным швом с оценкой уровня внутрибрюшного давления, боковые отверстия предназначены для эвакуации избыточного экссудата из полиуретанового пласта, концы спиралевидного шва на передней брюшной стенке закрепляются манжеткой.

В основной группе пациентов, после устранения причины перитонита, санация брюшной полости проводилась с применением гетеротермического режима антисептиком декасан в сочетании с перекисью водорода в соотношении 9:1 и введении на завершающем этапе санации мазевой композиции интраабдоминально и полиуретанового пласта обильно пропитанного мазевой композицией (полиуретановый пласт дополнительно прикрывает петли кишечника и защищает их). Ушивание передней брюшной стенки проводилось под контролем ВБД методом полуоткрытой лапаростомии ПХВ спиралевидным швом через все слои; в послеоперационном периоде проводился мониторинг ВБД и при его увеличении, проводилось «распускание» спиралевидного шва. Для коррекции нарушений микроциркуляции, гипоксии, обменных процессов, синдрома энтеральной недостаточности использовали комбинированный препарат цитофлавин. Оценка степени

тяжести состояния и прогнозирования течения заболевания проводилась с использованием собственной шкалы, которая позволила более в ранние сроки проводить коррекцию лечения.

Эффективность лечения в ближайшем послеоперационном периоде оценивали по динамике системного эндотоксикоза, моторно-эвакуаторной функции кишечника, частоте осложнений. Лейкоцитоз подсчитывался по стандартной методике в день операции, на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки послеоперационного периода, тогда же время проводили оценку уровня молекул средней массы (МСМ). Также оценивался ЛИИ по Кальф-Калифу в день операции, а также на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки послеоперационного периода.

Показаниями к проведению программированной санационной релапаротомии при распространенном гнойном перитоните являются наличие у больного: распространенного фибринозно-гнойный перитонит; каловый перитонит; гнойный очаг, который невозможно удалить во время первой операции; анаэробная инфекция брюшной полости; послеоперационный перитонит; состояние пациента по шкале АРАСНЕ II 20–25 баллов; по собственной шкале, применяемой в клинике, 100–150 баллов исключающая возможность выполнения операции одномоментно в полном объеме; состояние лапаротомной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки; синдром интраабдоминальной гипертензии [4].

Преимуществами программированной санационной релапаротомии являются полноценная санация брюшной полости; своевременная диагностика и устранение внутрибрюшных осложнений; возможность активного дренирования брюшной полости.

Недостатками такого способа лечения считают системные последствия повторных вмешательств (в том числе повторное возникновение синдрома «медиаторной бури»); повторную травму брюшной стенки и органов брюшной полости; длительную интубацию (желудка и кишечника, трахеи, мочевых путей) с высоким риском возникновения нозокомиальной пневмонии и уроинфекции; длительное проведение искусственной вентиляции легких; необходимость длительной катетеризации сосудов с высоким риском возникновения «катетерной инфекции» и ангиогенного сепсиса; высокий риск возникновения внутрибрюшного кровотечения и образования кишечного свища; длительное пребывание пациента в отделении интенсивной терапии и в стационаре [4].

Для оценки степени тяжести СЭН в послеоперационном периоде применялась УЗ признаки состояния кишечника, основанные на принятых критериях моторно-эвакуаторной функции.

В работе для определения достоверности различия средних значений применялись статистические критерии согласия: одновыборочный непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова для проверки типа распределения эмпирических данных и сравнения с нормальным распределением, критерий Манна – Уитни, являющийся непараметрическим аналогом известного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ оперативных пособий в исследуемых группах больных. В контрольной группе 13 (22,80%) пациентам для купирования воспалительного процесса в брюшной полости потребовалось 5 релапаротомий, 9 (15,79%) больным потребовалось 4 релапаротомии, 33 (57,9%) требовалось 3 релапаротомии, 2 (3,51%) нуждались в 2 релапаротомиях (рис. 1.). Ушивание лапаротомной раны в данной группе проводилось послойно без контроля ВБД.

Все больные в послеоперационном периоде находились на лечении в ОРИТ, где им проводилось стандартное лечение, включающее в себя коррекцию волевических расстройств, антибактериальную терапию, коррекцию гемодинамических показателей, парентеральное питание либо нутритивная поддержка.

В основной группе 3 (5%) пациентам потребовалось 5 санационных релапаротомий (СР), 6 (10%) больным потребовалось 4 санационные релапаротомии, 16 (26,67%) нуждались в 3 санационных релапаротомии, 29 (48,33%) выполнено по 2 санационные релапаротомии, 6 (10%) произведено 1 санационная релапаротомия (рис. 1.).

Исходные показатели ЛИИ у пациентов перед оперативным вмешательством в обеих группах

были практически одинаковы, $10,6 \pm 3,1$ в группе сравнения и $10,0 \pm 3,2$ в основной. Однако уже на 1-е сутки послеоперационного периода возникает явное различие между обеими группами. У пациентов группы сравнения показатель ЛИИ составил $14,3 \pm 4,1$, что в 1,6 раза выше, чем у пациентов основной группы, у которых ЛИИ составил $9,6 \pm 3,4$. В дальнейшем отмечается более выраженное снижение уровня ЛИИ в основной группе пациентов.

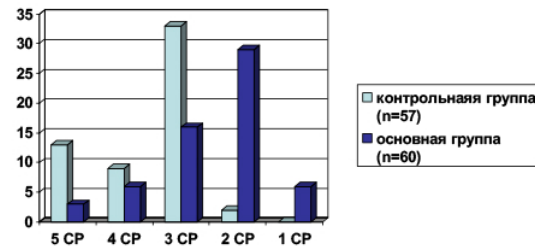


Рис.1. Распределение количества санационных релапаротомий (СР) в контрольной и основной группе.

К 10-м суткам послеоперационного периода показатель ЛИИ остается повышенным у пациентов обеих групп, но у пациентов группы сравнения ЛИИ в 1,7 раза выше, чем у основной группы пациентов.

Исходные показатели концентрации МСМ в обеих группах в предоперационном периоде находились в одинаковых пределах, составляя $0,71 \pm 0,14$ в группе сравнения и $0,68 \pm 0,14$ в основной. На 1-е сутки послеоперационного периода у пациентов группы сравнения отмечается рост МСМ до уровня $0,77 \pm 0,13$, тогда как у пациентов основной группы концентрация МСМ была в 1,3 раза ниже и составила $0,58 \pm 0,12$. На 3-й сутки послеоперационного периода средние молекулы снижаются у пациентов обеих групп. В группе сравнения показатели средних молекул в 1,4 раза выше, чем в основной. К 7-м суткам у пациентов основной группы показатель МСМ достигает нормы, составляя $0,29 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), тогда как у пациентов группы контроля данный показатель снижается, однако, не достигает нормальных величин и составляет $0,45 \pm 0,06$. К 10-м суткам послеоперационного периода концентрация МСМ у пациентов обеих групп сравнивается и находится в пределах нормальных значений.

У всех пациентов обеих групп изучалась моторно-эвакуаторная функция кишечной трубки (таб. 2). Исследования включало анализ клинических симптомов заболевания. Оценивалось время восстановления перистальтики, отхождение газов, наличия или отсутствия рвоты на 3-й сутки послеоперационного периода, потребность в медикаментозной стимуляции кишечника в по-

слеоперационном периоде, УЗ признаки состояния кишечника.

Как видно из таблицы, позднее восстановление перистальтики и отхождение газов отмечалось в группе сравнения в 1,77 раза чаще, чем в основной. Потребность в медикаментозной

стимуляции кишечника с 3-х суток течения послеоперационного периода у больных в группе контроля была в 2,75 раз чаще, чем в основной группе. Рвота на 3-е сутки послеоперационного периода отмечалась в 2,72 раза чаще, чем в основной группе пациентов.

Таблица 2

Частота симптомов нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника у больных с гнойным РП

Критерии моторно-эвакуаторной функции	Контрольная группа (n=57)		Основная группа n= (60)	
	абс.	%	абс.	%
Появление перистальтики более 48ч	47	82,46	28	46,67
Начало отхождения газов более 60ч	38	66,67	23	38,33
Медикаментозная стимуляция кишечника с 72 часов послеоперационного периода	34	59,65	13	21,67
Наличие рвоты через 72 часа послеоперационного периода или дебит по зонду свыше 500 мл	31	54,39	12	20
«Секвестрация жидкости» в просвете кишечника*	10	100	12	26,67
Гиперпневматизация кишечника*	10	100	12	26,67
Возвратно – поступательные движения кишечного содержимого*	10	100	12	26,67
Утолщение стенки кишки и увеличение керкринговских складок*	10	100	12	26,67
Увеличение расстояния между керкринговскими складками*	10	100	12	26,67

Примечание. * - в контрольной группе проведено только на 10 пациентах, в основной – на 45 пациентах

В структуре осложнений у пациентов в контрольной группе (n=57) в раннем послеоперационном периоде со стороны брюшной полости выявлены: несостоятельность швов анастомоза с последующим развитием перитонита наблюдалось у 11 (19,29%) больных, выраженный спаечный процесс с явлениями кишечной непроходимости у 8 (14,05%) больных, внутрибрюшные абсцессы у 21 (36,84%) больных, нагноение лапаротомной раны у 32 (56,14%) больных, эвентрация наблюдалась у 13 (22,08%) больных, кровотечения выявлены у 7 (12,28%) больных, кишечные свищи наблюдались у 4 (7,01%) пациентов.

Осложнения у пациентов основной группы (n=60) в раннем послеоперационном периоде выглядели следующим образом: несостоятельность швов анастомоза с последующим развитием перитонита наблюдалось у 7 (12,28%) больных, спаечный процесс с явлениями частичной кишечной непроходимости у 6 (10%) больных, внутрибрюшные абсцессы у 8 (14,05%) больных, нагноение лапаротомной раны у 16 (26,67%) больных,

эвентрация наблюдалась у 5 (8,33%) больных, кишечные свищи наблюдались у 2 (3,33%) больных.

Из вышеизложенного видно, что несостоятельность швов в основной группе в 1,57 раза ниже, чем в контрольной группе; развитие кишечной непроходимости в 1,4 раза ниже; наличие внутрибрюшных абсцессов в 2,62 раза ниже; нагноение лапаротомной раны в 2,1 раза реже; эвентрация встречалась в 2,65 раза реже; кишечные свищи встречались в 2,1 раза реже; кровотечения в основной группе не встречались.

У 49 (85,96%) больных контрольной группы наблюдалось сочетание трех и более осложнений, и лишь у 8 (14,03%) больных отмечалось одно, два осложнения; тогда как в основной группе у 31 (51,67%) больного наблюдалось сочетание трех и более осложнений и у 29 (48,33%) больных отмечалось одно, два осложнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенный гнойный перитонит остается одной из актуальных проблем в абдоминаль-

ной хирургии. Результаты лечения перитонита не удовлетворяют клиницистов, несмотря на постоянное совершенствование хирургической техники, медицинских технологий, расширение спектра антибактериальной терапии, летальность за последние десятилетия не имеет тенденции к снижению и достигает 30 – 50%, а при послеоперационном перитоните – от 76% до 100%.

Сложность лечения пациентов, с указанной патологией обусловлена многофакторностью патологических механизмов, которые провоцируют и осложняют течение друг друга, формируя множество порочных кругов. Развивающийся синдром системной воспалительной реакции вызывает активацию процессов свободнорадикального окисления, угнетение системы антиоксидантной защиты, повреждение сосудистого эндотелия нарушение синтеза оксида азота, расстройства микроциркуляции и центральной гемодинамики, грубые метаболические нарушения.

Применение только лишь методов хирургической санации, которые сами по себе являются мощными дополнительными факторами агрессии, без фармакологической блокады патофизиологических механизмов не позволяет в достаточной мере купировать микроциркуляторные, ишемические, метаболические и другие нарушения.

Нами разработан комплексный подход к лечению пациентов с запущенными формами распространенного гнойного перитонита.

Летальность в основной группе составила 16,67% (10 пациентов), смерть которых наступила в результате прогрессирования сердечно – сосудистой и легочной патологии, а воспалительный процесс в брюшной полости в 80% (8 пациентов) случаев летальных исходов был купирован, в 20% (2 пациента) наблюдалось прогрессирование гнойного процесса, смерть наступила от интоксикации. В контрольной группе летальность составила 36,84% (21 пациент). В этой группе на аутопсии помимо прогрессирующей сопутствующей патологии в 85% (17 пациента) наблюдался текущий перитонит.

В контрольной группе при применении стандартной методики лечения больных умер 21 пациент, летальность при этом составила 36,84%. Основной причиной летальных исходов в данной группе явилось прогрессирование сердечно – легочной недостаточности (4 пациента), прогрессирование перитонита (10 пациентов) и полиорганная недостаточность (7 пациентов).

Послеоперационная летальность у больных основной группы в 2,21 раза ниже, чем в контрольной группе. Основной причиной летальности в основной группе также было прогрессирование ПОН, однако количество таких случаев

было 4, что составило 6,67%, а это в 1,8 раза меньше, чем в группе сравнения.

ВЫВОДЫ

1. Новые способы хирургического лечения перитонита с применением мазевых композиций позволяет сократить количество программированных санаций брюшной полости с 3-5 до 2-3.

2. Своевременное применение санационных релапаротомий с учетом показателей интегральных шкал оценки тяжести состояния пациента позволяет снизить сочетание трех и более послеоперационных осложнений с 85,96% до 51,67% и способствует более раннему их выявлению.

3. Предложенный комплекс хирургического лечения перитонита с использованием лапаростомии и интраабдоминального применения водорастворимых мазевых композиций позволяет снизить послеоперационную летальность с 36,84% до 16,67%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

- 80 лекций по хирургии. Под. ред. Савельева В. С. М.: Литтерра; 2008.
- Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия.: Практическое руководство. Под ред. Савельева В. С., Гельфанда Б. Р. М.: Литтерра; 2006.
- Воронков Д.Е. Диагностика и лечение распространенного перитонита: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2014. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005555656>. Ссылка активна 30.03.2022
- Гельфанд Б.Р. Инфекционно-токсический шок при перитоните (клиника, патогенез, интенсивная терапия): Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. М; 1986. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_661615/. Ссылка активна 30.03.2022
- Дадвани С. А., Сорокина М. И., Ефимова Н. В. Этапные промывания брюшной полости в лечении распространенного гнойного перитонита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1990;2:101-104.

6. Декларационный патент Украины на полезную модель № 69519А Оpubл. 15.09.2004. Бюл. № 9, 2004. Костырной А.В., Старосек В.Н., Воронков Д.Е. Способ хирургического лечения разлитого фибринозно-гнойного перитонита. Доступно по: <https://medical-diss.com/medicina/diagnostika-i-lechenie-rasprostrannogo-peritonita>. Ссылка активна 30.03.2022
7. Жебровский В. В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. Симферополь: Изд. центр КГМУ; 2000.
8. Макарова Н. П. Лапаростомия в лечении распространённого перитонита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000;3:30-32.
9. Перитонит: Практическое руководство. Под ред. Савельева В. С., Гельфанда Б. Р., Филимонова М. И. М.: Литтерра; 2006.
10. Радзиховский А. П., Бобров О. Е., Ткаченко А. А. Релапаротомия. К.: Феникс, 2001.
11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Подачин П. В., Чубченко С. В. Ошибки выбора тактики хирургического лечения распространённого перитонита. *Анналы хирургии*. 2008;1:26-32
12. Хирургия послеоперационного перитонита. Под ред. Григорьева Е.Г., Когана А.С. Иркутск; 1996.
- at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005555656>. Accessed 30/03/2022
4. Gelfand B. R. Infectious-toxic shock in peritonitis (clinic, pathogenesis, intensive therapy. Abstract of the diss. ... Doctor of Med. Sc. Moscow; 1986. (In Russ.). Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_661615/ Accessed 30/03/2022
5. Dadvani S. A., Sorokina M. I., Efimova N. V. Stage laving abdominal cavity in the treatment of extended purulent peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1990;2:101-104. (In Russ.).
6. Declarative patent of Ukraine for utility model No. 69519A Publ. 15.09.2004. Bul. No. 9, 2004. Kostyrnoy A. V., Starosek V. N., Voronkov D. E. Method of surgical treatment of diffuse fibrinous-purulent peritonitis. Available at: <https://medical-diss.com/medicina/diagnostika-i-lechenie-rasprostrannogo-peritonita>. Accessed 30/03/2022. (In Ukrain.).
7. Zhebrovsky V. V. Early and late postoperative complications in abdominal surgery. Simferopol: Publishing House of the KSMU Center, 2000. (In Russ.).
8. Makarova N. P. Laparostomy in the treatment of common peritonitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2000;3:30-32. (In Russ.).
9. Peritonitis: A practical guide. Ed. Savelyev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I. M.: Litterra, 2006. (In Russ.).
10. Radzikhovskiy A. P., Bobrov O. E., Tkachenko A. A. Relaparotomy. K.: Phoenix, 2001. (In Russ.).
11. Savelyev V. S., Filimonov M. I., Podachin P. V., Chubchenko S. V. Errors in choosing tactics of surgical treatment of extended peritonitis. *Annals of Surgery*. 2008;1:26-32. (In Russ.).
12. Surgery of postoperative peritonitis. Ed. Grigoriev E. G., Kogan A. S. Irkutsk; 1996. (In Russ.).

REFERENCES

1. 80 lectures on surgery. Edited by V. S. Savelyev: Litterra, 2008. (In Russ.).
2. Abdominal surgical infection: clinic, diagnosis, antimicrobial therapy.: Practical guidance. Edited by Savelyev V. S., Gelfand B. R. M.: Litterra, 2006. (In Russ.).
3. Voronkov D. E. Diagnostics and treatment of extended peritonitis: thesis of the diss. ... Cand. of Medю. Sc. Krasnodar; 2014. (In Russ.). Available

МЕТОД ОНКОФЛУОРИМЕТРИИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Олисова О. Ю.¹, Пругуло О. А.², Кирилюк Т. И.¹

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия.

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: Olisovaolga@mail.ru

For correspondence: *Olisova Olga Yu., MD, professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases n.a. V.A. Rakhmanov of Sechenovsky University, e-mail: Olisovaolga@mail.ru*

Information about author:

Olisova O. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Pritulo O. A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>

Kirilyuk T. I., <https://orcid.org/0000-0002-2720-9942>

РЕЗЮМЕ

Среди опухолей кожи особое место занимают злокачественные новообразования: базалиома, плоскоклеточный рак, меланома. Зачастую точно определить злокачественность образования и вид рака на ранних стадиях представляется крайне сложной диагностической задачей. И хотя в арсенале специалистов имеется целый ряд инструментов для диагностики таких опухолей, все они имеют ограниченную чувствительность и специфичность. Нацеленность современной медицины на поиск быстрых, чувствительных, специфичных и неинвазивных вспомогательных методов диагностики стимулирует разработку и внедрение новых аппаратных методик для решения задач подобного рода. Одним из перспективных направлений, который потенциально позволит специалистам идентифицировать доброкачественность или злокачественность процесса на ранних стадиях является метод онкофлуориметрии. Принципиально новый метод, в основе которого лежит способность фотосенсибилизатора (гель для наружного нанесения на основе иттербиевых комплексов порфирина) избирательно накапливаться в злокачественно измененных клетках. Высокоселективное накопление препарата в клетках улавливается аппаратом – флуориметром. Полученные данные отображаются в специально разработанной для исследования программе в цифровом и графическом виде. Целью настоящей работы было изучение эффективности метода онкофлуориметрии у пациентов с базальноклеточным раком кожи. В исследование было включено 32 пациента с диагнозом базалиома, который был гистологически верифицирован. Всем пациентам проводились следующие исследования: визуальный осмотр кожи и новообразований, дерматоскопия, онкофлуориметрия, гистологическое исследование биоптата. В исследовании установлено, что средний возраст пациентов с базалиомой составил 62 года, что совпадает с общемировой статистикой по данной нозологии. А средняя продолжительность существования образования по анамнестическим данным чуть более 2 лет. Проведенное онкофлуориметрическое исследование показало двукратное преобладание интенсивности флуоресценции в патологически измененных очагах с нанесенным фотосенсибилизатором над участком соседней здоровой ткани с фотосенсибилизатором. Статистические различия достоверны ($p < 0,05$). По результатам полученных данных метод онкофлуориметрии можно считать перспективным диагностическим методом, который может помочь специалистам в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований кожи.

Ключевые слова: онкофлуориметрия, флуориметр, базалиома, диагностика.

ONCOFLUORIMETRY AS AN ADDITIONAL TOOL IN THE DIAGNOSIS OF SKIN TUMORS

Olisova O. Yu.¹, Pritulo O. A.², Kirilyuk T. I.¹

¹Sechenov University, Moscow, Russia

²Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Among skin tumors, a special place is occupied by malignant neoplasms: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma. Often, it is an extremely difficult diagnostic task to accurately determine the malignancy of the formation and the type of cancer in the early stages. And although in the arsenal of specialists there are a number of tools for diagnosing such tumors, they all have limited sensitivity and specificity. The focus of modern medicine on the search for fast, sensitive, specific and non-invasive additional diagnostic methods stimulates the development and implementation of new methods for solving problems of this kind. One of the promising areas that will potentially allow specialists to identify the benign or malignant process in the early stages is the method of oncofluorimetry. A fundamentally new method based on the ability of a photosensitizer (gel for external application based on ytterbium porphyrin complexes) to selectively accumulate in malignant cells. Highly selective accumulation of molecules in cells is captured by an apparatus - a fluorometer. The obtained data are displayed in a specially designed program for research in digital and graphic form. The aim of this work was to

study the effectiveness of oncofluorimetry in patients with basal cell carcinoma. The study included 32 patients with a diagnosis of basal cell carcinoma, which was histologically verified. All patients underwent the following examinations: visual examination of the skin and neoplasms, dermatoscopy, oncofluorimetry, histological examination of tissues. The study found that the average age of patients with basal cell carcinoma was 62 years, which coincides with the global statistics for this nosology. And the average duration of the existence of education according to anamnestic data is slightly more than 2 years. The conducted oncofluorimetric study showed a twofold predominance of fluorescence intensity in pathologically altered foci with an applied photosensitizer over an area of adjacent healthy tissue with a photosensitizer. Statistical differences are significant ($p < 0.05$). Based on the results of the data obtained, the oncofluorimetry method can be considered a promising diagnostic method that can help specialists in the differential diagnosis of malignant skin neoplasms.

Key words: oncofluorimetry, fluorimeter, basal cell carcinoma, diagnostics.

Злокачественные опухоли кожи уже многие годы занимают ведущее место по числу выявленных случаев. По данным ВОЗ за 2020 год было выявлено 1.20 миллиона случаев рака кожи [1]. В настоящий момент общепринятым считается, что порядка 30-50% злокачественных опухолей поддаются профилактике путем исключения факторов риска и правильной с научной точки зрения стратегией объема и порядка проведения профилактических мероприятий.

Базальноклеточный рак кожи или базалиома является одной из наиболее распространенных опухолей человека, составляя до 75% всех эпителиальных злокачественных новообразований кожи [2]. Базалиома – опухоль с местно деструктивным медленным распространением, метастазирование – относительно редкое явление [3]. Как правило, это заболевание встречается у лиц старше 50 лет. Постоянный рост числа случаев базалиомы связан как со старением населения, так и с улучшением функционирования диагностической направленности в медицинских организациях, высокой онкологической настроенностью врачей.

Ведущую роль в снижении смертности от онкологических заболеваний отводят выявлению рака на ранних стадиях и предоставлению пациентам соответствующего лечения. Однако, проблема дифференциальной диагностики образований на ранних стадиях остается сложной задачей для специалиста. Классический визуальный осмотр образований обязательно должен дополняться проведением дерматоскопии элементов, особенно, при подозрении на потенциальную злокачественность процесса.

Дерматоскопия – наиболее распространенный неинвазивный метод исследования пигментных и непигментных образований кожи. Дерматоскопия значительно повышает вероятность выявления злокачественного образования по сравнению с осмотром невооруженным глазом и позволяет обнаружить его уже на ранней стадии, что, несомненно, положительно влияет на прогноз для пациента [4]. Широкое практическое использование метода объясняется достаточной точностью, скоростью, простотой в использовании и доступностью ме-

тода. Метод дает возможность повысить чувствительность и специфичность при диагностике меланомы, базалиомы, плоскоклеточного рака кожи, но его эффективность так же зависит от опыта и квалификации врача. Опубликованы данные, подтверждающие, что чувствительность метода выше у дерматолога, имеющего опыт проведения дерматоскопии более 5 лет (92%), чем у неопытного клинициста (69%), специфичность метода в руках опытного дерматолога (99%) выше, чем у дерматолога без опыта (94%) [5]. В ряде случаев даже специалисты, имеющие большой опыт сталкиваются со сложностями в проведении дифференциальной диагностики между атипичными (диспластическими) невусами и меланомой *in situ*. Безусловно, дополнительные методы неинвазивной диагностики оказывают существенную помощь специалисту, например, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), оптическая когерентная томография (ОКТ), сиаскопия. Однако, эти методы имеют ограниченную чувствительность и специфичность, относительную дороговизну, сложности проведения и интерпретации результатов [6; 7].

Перспективным аппаратным неинвазивным методом исследования может стать онкофлуориметрия. Это двухэтапное исследование, которое можно использовать в качестве дополнительного инструмента для дифференциальной диагностики в сомнительных случаях. Первый этап исследования предполагает нанесение специфического геля на кожу пациента. Основу геля составляют иттербиевые комплексы порфирина (ИКП), показывающие хорошую тропность к клеткам опухолевой ткани [8]. Качественное отличие данных комплексов заключается так же в отсутствии фототоксического влияния на ткани, что является их значимым преимуществом перед фотосенсибилизаторами, используемыми при фотодинамической терапии. Активным компонентом геля является 2,4-диметоксигематопорфирина IX, соединение, которое облучается светом ближнего ИК-диапазона [9]. Именно в ближнем ИК-диапазоне собственная люминесценция тканей минимальна [10]. Патологически измененные ткани показывают почти в три раза большую интенсивность лю-

минесценции, чем здоровые участки. Оптимальное высчитанное время экспозиции геля на коже составляет от 30 до 40 минут. Изучение особенностей люминесценции показывает, что практически отсутствует тушение люминесценции, поэтому образование синглетного кислорода сведено к минимуму, на практике это дает возможность не повреждать клетки и ткани, которые накопили препарат [11]. Малая фототоксичность - однозначное преимущество данного препарата при его использовании как диагностического маркера, обладающего люминесцентными свойствами.

Цель данной работы – изучение эффективности использования метода онкофлуориметрии в практической деятельности специалиста как вспомогательной неинвазивной методики для диагностики злокачественных изменений кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 32 пациента с диагнозом: базальноклеточный рак кожи. Все пациенты имели поверхностную форму базалиомы кожи. Средний возраст пациентов составил $62,0 \pm 9,8$ года. К возрастной категории 40-60 лет относилось 37,5%, к категории 61-80 лет – 62,5 % пациентов. Из них 20 – женщины, 12 – мужчины. Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие, проводился тщательный сбор анамнестических данных, визуальный осмотр кожных покровов, проводилась прицельная дерматоскопия подозрительных образований, а затем был выполнен метод исследования – онкофлуориметрия.

Метод онкофлуориметрии предполагает использование специального прибора – онкофлуориметра, измеряющего интенсивность флуоресценции клетками в ближнем инфракрасном диапазоне. Для диагностики меланоцитарных образований кожной локализации был использован гель «Флюороскан» (№ РОСС RU.0001.510608.), который наносился на видимо неизменную и измененную кожу, где предполагалась локализация патологического процесса. После экспозиции геля на коже параметры образований анализировались на аппарате – онкофлуориметре (разработка Фрязинского филиала Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН).

Предварительно выделялось три участка кожных покровов: видимо измененный (локализация потенциально злокачественного процесса) с гелем, без видимых изменений с гелем, участок здоровой ткани без изменений и без геля. Время экспозиции геля на коже пациента составило 30

минут. Затем выполнялся аппаратный замер интенсивности флуоресценции трех обозначенных зон. После исследования смыв геля проводился физиологическим раствором.

При наличии дерматоскопических критериев базалиомы образование иссекалось в пределах видимо здоровых тканей. Далее материал отправлялся на гистологическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты в исследовании имели гистологически верифицированную базалиому кожи. По результатам собранного анамнеза было установлено, что средняя длительность существования образования на коже пациента $2,1 \pm 1,1$ года. У двух пациентов наблюдался рецидив базалиомы. Один пациент в исследовании имел 3 базалиомы с локализацией в верхней части туловища. Преимущественное расположение злокачественного процесса – следующие анатомические зоны: у 25 пациентов образование располагалось на лице или волосистой части головы/ушных раковинах/шее, у 6 – туловище, 1 пациент в исследовании был с базалиомой на верхней конечности.

При проведении прицельной дерматоскопии у всех пациентов были выявлены те или иные критерии базалиомы кожи: гомогенные участки белого, красного цвета, эрозии и изъязвления, короткие тонкие телеангиэктазии, древовидно ветвящиеся сосуды, серо-голубые зоны, полиморфные сосуды в виде неровных линий, точек и шпилек.

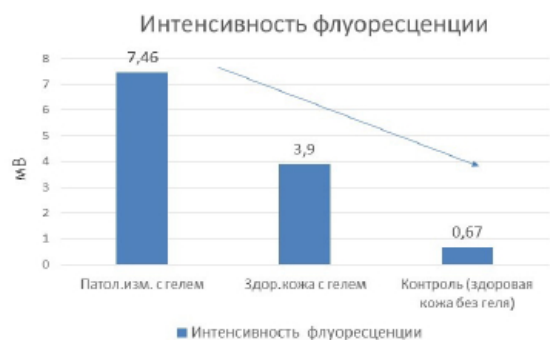
После 30-минутной экспозиции геля на коже в выделенных зонах проводилось измерение интенсивности флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне (спектральный диапазон измерений 900-1100 нм).

В ходе исследования установлена хорошая переносимость геля. Нежелательных явлений при нанесении геля на кожу отмечено не было.

При исследовании видимо измененных участков средние показатели флуоресценции составили $7,46 \pm 0,68$ мВ. Анализ зон с гелем, но без видимой патологии показал среднее значение флуоресценции $3,9 \pm 0,87$ мВ. Контрольный участок без геля и без патологического процесса демонстрировал средний показатель люминесценции на уровне $0,67 \pm 0,19$ мВ (Таблица 1). В исследовании установлена в среднем двукратная разница между участками с патологическими изменениями и зонами без распространения злокачественного процесса. Данные статистические различия являются достоверными $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи – одно из наиболее часто встречаемых злокачественных заболеваний кожи. Однако, в ряде случаев не сразу удается



правильно поставить диагноз. Как и при других видах рака кожи (или других локализаций) потеря времени при выставлении диагноза оттягивает процедуру удаления образования и ухудшает прогноз для пациента. Хотя данный тип рака характеризуется относительно редким метастазированием, особенности типичной локализации и местнодеструктивного роста образования диктуют необходимость его раннего выявления. Не всегда специалисту удается обнаружить дерматоскопические критерии образования или у неопытных специалистов возникают сложности с интерпретацией наблюдаемой визуальной и дерматоскопически картиной. Помочь в решении диагностической задачи в перспективе может метод онкофлуориметрии благодаря высокой селективности поглощения иттербиевых комплексов порфирина злокачественно трансформированными клетками. Что особенно важно в сложных случаях на ранних стадиях болезни, когда видимые или четкие критерии, которые бы позволили выставить диагноз отсутствуют или являются сомнительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод онкофлуориметрии показывает высокую селективность в отношении злокачественно измененных участков кожи и показательную контрастность с сравнении с неизменными соседними зонами кожи. Этот неинвазивный способ диагностики злокачественных новообразований может стать новым вспомогательным инструментом для специалистов при диагностике злокачественных новообразований кожи. Данный метод не является окончательным способом постановки диагноза - базалиома кожи, а является лишь дополнительным методом, позволяющим определить наличие злокачественно трансформированных клеток благодаря большей интенсивности флуоресценции в сравнении со здоровой кожей, данные участки в дальнейшем требуется иссечь для гистологической верификации диагноза, который предварительно выставляется по анамнестическим данным, объективному осмотру, дерматоскопическому исследованию, онкофлуориметрическому исследованию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. - 03.03.2021.
2. Rogers H. W., Weinstock M. A., Feldman S. R., Coldiron B. M. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1081. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1187.
3. Marzuka A. G., Book S. E. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-179.
4. Wolner Z. J., Yélamos O., Liopyris K., Rogers T., Marchetti M. A., Marghoob A. A. Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2017 Oct;35(4):417-437. doi:10.1016/j.det.2017.06.003.
5. Piccolo D., Ferrari A., Peris K., Diadone R., Ruggeri B., Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2002 Sep;147(3):481-6.
6. Shu X., Beckmann L., Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J Biomed Opt.* 2017;22(12):1-14. doi:10.1117/1.JBO.22.12.121707
7. Sattler E., Kästle R., Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013 Jun;18(6):061224.8. Delaney Y. M., Oyinloye A., Benjamin L. Nd: YAG vitreolysis and pars plana vitrectomy: surgical treatment for vitreous floaters. *Eye.* 2002;16(1):21-26. doi:10.1038/sj.eye.6700026
8. Zhang T., Chan C. F., Lan R., Li H., Mak N. K., Wong W. K., Wong K. L. Porphyrin-based ytterbium complexes targeting anionic phospholipid membranes as selective biomarkers for cancer cell imaging. *Chem Commun (Camb).* 2013 Aug 21;49(65):7252-4. doi: 10.1039/c3cc43469a.
9. Румянцева В. Д., Щелкунова А. Е., Горшкова А. С., Алексеев Ю. В., Шилов И. П., Иванов А. В., Давыдов Е. В., Миронов А. Ф. Иттербиевые комплексы порфиринов и их применение в медицине. *Тонкие химические технологии.* 2017;12(2):72-80. doi: 10.32362/2410-6593-2017-12-2-72-80
10. Hu J. Y., Ning Y., Meng Y. S., Zhang J., Wu Z. Y., Gao S., Zhang J. L. Highly near-IR emissive ytterbium(III) complexes with unprecedented quantum yields. *Chem Sci.* 2017 Apr 1;8(4):2702-2709. doi: 10.1039/c6sc05021b.

11. Alekseev Y. V., Rumyantseva V. D., Gorshkova A. S., Shchelkunova A. E., Shilov I. P., Ivanov A. V. Luminescent diagnostics of skin defects in the near-infrared range. *J Biomed Opt.* 2017 Sep;22(9):1-7. doi: 10.1117/1.JBO.22.9.098001.

REFERENCES

1. World Health Organization [Electronic resource]. - Access mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. - 03.03.2021.

2. Rogers H. W., Weinstock M. A., Feldman S. R., Coldiron B. M. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1081. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1187.

3. Marzuka A. G., Book S. E. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-179.

4. Wolner Z. J., Yélamos O., Liopyris K., Rogers T., Marchetti M. A., Marghoob A. A. Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2017 Oct;35(4):417-437. doi:10.1016/j.det.2017.06.003.

5. Piccolo D., Ferrari A., Peris K., Diadone R., Ruggeri B., Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2002 Sep;147(3):481-6.

6. Shu X., Beckmann L., Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J*

Biomed Opt. 2017;22(12):1-14. doi:10.1117/1.JBO.22.12.121707

7. Sattler E., Kästle R., Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013 Jun;18(6):061224.8. Delaney Y. M., Oyinloye A., Benjamin L. Nd: YAG vitreolysis and pars plana vitrectomy: surgical treatment for vitreous floaters. *Eye.* 2002;16(1):21-26. doi:10.1038/sj.eye.6700026

8. Zhang T., Chan C. F., Lan R., Li H., Mak N. K., Wong W. K., Wong K. L. Porphyrin-based ytterbium complexes targeting anionic phospholipid membranes as selective biomarkers for cancer cell imaging. *Chem Commun (Camb).* 2013 Aug 21;49(65):7252-4. doi: 10.1039/c3cc43469a.

9. Rumyantseva V. D., Shchelkunova A. E., Gorshkova A. S., Alekseev Yu. V., Shilov I. P., Ivano A. V., Davydov E. V., Mironov A. F. Ytterbium porphyrins complexes and their application in medicine. *Fine Chemical Technologies.* 2017;12(2):72-80. (In Russ.). 10. Hu J. Y., Ning Y., Meng Y. S., Zhang J., Wu Z. Y., Gao S., Zhang J. L. Highly near-IR emissive ytterbium(iii) complexes with unprecedented quantum yields. *Chem Sci.* 2017 Apr 1;8(4):2702-2709. doi: 10.1039/c6sc05021b.

11. Alekseev Y. V., Rumyantseva V. D., Gorshkova A. S., Shchelkunova A. E., Shilov I. P., Ivanov AV. Luminescent diagnostics of skin defects in the near-infrared range. *J Biomed Opt.* 2017 Sep;22(9):1-7. doi: 10.1117/1.JBO.22.9.098001.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЧЕЛЮСТНО- ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА «ТРАУМЕЛЬ С»

Салиева З. С., Филиппова Л. А., Зайтова Р. Ю.

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Салиева Зарина Сейрановна, ассистент кафедры, врач высшей категории, кандидат медицинских наук, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»; e-mail: salievaz@bk.ru

For correspondence: Zarina S. Seyranovna, PhD, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU; e-mail: salievaz@bk.ru

Information about authors:

Salieva Z. S., <https://orcid.org/0000-0002-0877-6052>

Filippova L. A., <https://orcid.org/0000-0002-7133-461X>

Zaitova R. Y., <https://orcid.org/0000-0001-7000-1410>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты лечения больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с применением гомеопатического препарата «Траумель С». Внимание челюстно-лицевых хирургов к этому терапевтическому средству вызвали его фармакологические характеристики и результаты апробации препарата в медицинских клиниках различных профилей. Основными компонентами исследуемого нами препарата «Траумель С» являются лекарственные растения, биохимические свойства которых определяются наличием в них флавоноидов и аскорбиновой кислоты. Для объективной оценки проводимого лечения на 3,7 сутки регистрировали: изменения в клинической симптоматике. Поскольку основными клиническими симптомами у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей лица и шеи являются боль, гиперемия кожи в очаге воспаления, коллатеральный отек мягких тканей, экссудация из раны, нарушение функции - они были выбраны нами для оценки результатов лечения в ближайшие сроки наблюдения. Изменение интенсивности проявления симптомов в динамике регистрировали по бальной системе от 0 до 3. Анализ результатов обследования больных показал, что введение в комплекс лечения больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями, развивающимися в челюстно-лицевой области, препарата «Траумель С» эффективно способствует устранению эндогенной интоксикации и купированию местных симптомов воспаления. Количественная оценка угасания выраженности симптомов воспаления у больных с абсцессами и флегмонами объективно отражала динамику проводимого лечения.

Ключевые слова: челюстно-лицевая хирургия, нагноения, гомеопатическая терапия, динамика лечения.

RESULTS OF CLINICAL AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PYO-INFLAMMATORY DISEASES IN MAXILLOFACIAL AREA WITH APPLICATION OF “TRAUMEEL S”

Salieva Z. S., Filippova L. A., Zaitova R. Y.

Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article presents the results of patients' treatment with acute pyo-inflammatory diseases of the maxillofacial region using the homeopathic drug "Traumel S". The attention of maxillofacial surgeons to this therapeutic agent was caused by its pharmacological characteristics and the results of testing the preparation in medical clinics of various profiles. The main components of the preparation "Traumel S" studied by us are medicinal plants, the biochemical properties of which are determined by the presence of flavonoids and ascorbic acid in them. For an objective assessment of the treatment carried out for 3, 7 days, the following changes in clinical symptomatology were registered. Since the main clinical symptoms in patients with acute pyo-inflammatory diseases of the soft tissues of the face and neck are pain, hyperemia of the skin in the focus of inflammation, collateral edema of soft tissues, exudation from the wound, dysfunction - they were selected by us to evaluation of the treatment results in the nearest term of observation. The change in the intensity of symptoms in dynamics was recorded according to the point system from 0 to 3. The analysis of the results of the examination of patients showed that the introduction of the preparation «Traumel S» into the complex of patients' treatment with acute pyo-inflammatory diseases developing in the maxillofacial region effectively promotes to the elimination of

endogenous intoxication and arresting of local symptoms of inflammation. Quantitative assessment of the extinction of the severity of inflammation symptoms in patients with abscesses and phlegmons objectively reflected the dynamics of the treatment.

Key words: maxillofacial surgery, pyosises, homeopathic therapy, treatment dynamics.

В последнее десятилетие возрос интерес специалистов к использованию в комплексном лечении хирургических больных препаратов, имеющих многонаправленный эффект лечебного действия [4]. Одним из таких является препарат «Траумель С», разработанный фирмой «Heel» (Германия). В его состав входят 12 компонентов растительного и 2-минерального происхождения в их гомеопатической форме. По данным разработчика, это лекарственное средство обладает противовоспалительным, антиэкссудативным, регенерирующим и другими действиями. Препарат может использоваться в форме таблеток, мази, капель или раствора для инъекций.

Внимание челюстно-лицевых хирургов к этому терапевтическому средству вызвали его фармакологические характеристики и результаты апробации препарата в медицинских клиниках различных профилей [6].

В биохимическом механизме патологических процессов существенную роль играют нарушения, возникающие в системе регуляции окислительно-восстановительного равновесия. Причем, ведущую позицию в поддержании равновесия занимает антиоксидантная система [5].

Расстройство микроциркуляции в виде вазоконстрикции, замедления кровотока и феномена «шунтирования» крови по артериовенозным анастамозам существенно уменьшает доставку кислорода и питательных веществ, а инфильтрация межклеточного вещества белковыми компонентами, пропотевающими в условиях повышенной проницаемости сосудов, блокирует диффузию кислорода к клеткам. В результате, снижение дыхательного коэффициента и усиление анаэробного гликолиза ведут к прогрессирующему ацидозу [2; 3].

Установлено, что флавоноиды могут тормозить высвобождение медиаторов воспаления из стимулированных тучных клеток и обладают ингибирующим действием на фосфолипазы. Общеизвестная роль витамина С в жизнедеятельности организма, в частности в течении раневого процесса. Аскорбиновая кислота относится к не ферментативным средствам антиоксидантной защиты, превращая биоокислители в менее активные продукты. Являясь синергистом природных антиоксидантов, аскорбиновая кислота, способна восстанавливать хинонные формы природных антиоксидантов, регенерируя их антирадикальную активность, в результате чего увеличивается общая антиоксидантная активность липидов. Это обусловлено тем, что аскорбиновая кислота

имеет невысокий окислительно-восстановительный потенциал и легко переходит из одной формы в другую [10].

К тому же, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов [1] в очаге воспаления приводит к окисдации внеклеточной аскорбиновой кислоты и к возникновению дефицита витамина С в патологическом очаге. Выявлено, что в 1-й репаративной фазе воспаления в зоне повреждения наблюдается снижение концентрации аскорбиновой кислоты и, как следствие этого, снижение резервов антиоксидантной защиты организма [6; 8].

Таким образом, возникает замкнутый патологический круг: аскорбиновая кислота, являясь антиоксидантом, сама окисляется под действием активированного кислорода и возникающий дефицит ее еще более усугубляет нарушение дисбаланса про- и антиоксидантных систем. Этот факт подтверждается тем, что при местном применении аскорбиновой кислоты наблюдают улучшение протекания восстановительных процессов. [9;10].

Основными компонентами исследуемого нами препарата «Траумель С» являются лекарственные растения, биохимические свойства которых определяются наличием в них флавоноидов и аскорбиновой кислоты. Именно посредством взаимодействия флавоноидов и аскорбиновой кислоты реализуется антиоксидантное действие препарата, что, в свою очередь, приводит к восстановлению микроциркуляции, а значит доставки кислорода в ткани, а также его потребления в ходе энергетического обмена [7].

Целью настоящей работы является исследование эффективности лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в челюстно-лицевой области с применением препарата Траумель С.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике обследовано 62 больных с острыми гнойными воспалительными заболеваниями (абсцессами и флегмонами), развившимися в тканях лица и шеи. Возраст пациентов находился в пределах 19 – 65 лет. Мужчин было 41, женщин – 21. С абсцессами было 15 человек, с флегмонами – 47.

В первые сутки лечения в стационаре всем больным вскрывали гнойник и осуществляли его дренирование. На первом этапе применяли антибиотики широкого спектра действия, затем проводили их замену с учетом резистентности к ним

выявленных микроорганизмов. Назначали гипосенсибилизирующую, общеукрепляющую терапию, проводили симптоматическое лечение и, по показаниям, дезинтоксикационную терапию.

В комплексе лечения пациентов, помимо общепринятых средств применяли препарат «Траумель С» по следующей схеме. Таблетки «Траумель С» назначали на период всего стационарного лечения по одной таблетке три раза в день сублингвально. Внутримышечные или внутривенные инъекции препарата (2,2 мл – один раз в день, всего 4 – 6 раз на курс лечения). Местное медикаментозное лечение гнойной раны с использованием мази – «Траумель С».

Для объективной оценки проводимого лечения на 3, 7 сутки регистрировали: изменения в клинической симптоматике.

Поскольку основными клиническими симптомами у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей лица и шеи являются боль, гиперемия кожи в очаге воспаления, коллатеральный отек мягких тканей, экссудация из раны, нарушение функции – они были выбраны нами для оценки результатов лечения в ближайшие сроки наблюдения. Изменение интенсивности проявления симптомов в динамике регистрировали по балльной системе:

0 баллов – полное отсутствие симптомов воспаления;

1 балл – незначительная степень проявления;

2 балла – умеренная степень проявления;

3 балла – высшая степень проявления симптома (ярко выраженная).

Таким образом, в период разгара заболевания при максимальной выраженности симптомов воспаления сумма баллов будет самой высокой, а средний балл стремится к значению «3». И на-

оборот, стихание воспалительных реакций сопровождаются постепенным снижением средней оценки к значению «0».

Статистическую обработку полученных результатов проводили на ПЭВМ IBM PC/AT при помощи интегрированного пакета прикладных программ Microsoft Excel .

При обработке результатов оценивали характер распределения признака и рассчитывали следующие статистические моменты: среднюю арифметическую, стандартную ошибку, среднеквадратическое отклонение, минимальные и максимальные значения в группе, величины размаха колебаний и коэффициента вариации.

Для оценки различий средних величин при нормальном распределении выборочных совокупностей использовали критерий Стьюдента.

Для оценки различий в частоте проявления анализируемого показателя использовали метод Фишера. Количественные результаты исследования представлены в тексте в виде значений средней арифметической величины и ее стандартной ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На третьи сутки лечения общее состояние характеризовалось как среднетяжелое и сопровождалось явлениями эндогенной интоксикации в виде сниженной физической активности, головной боли, озноба, лихорадки, нарушением сна. Температура тела у них колебалась от 37,50 С до 38,50 С, частота дыхательных движений 20–22, пульс 81–90 ударов в минуту. Анализ результатов обследования больных показал, что боль и гиперемия кожи в очаге воспаления носила интенсивный характер (3 балла) у 88,7% и у 87,1% пациентов соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Оценка выраженности местных симптомов заболевания у больных с абсцессами и флегмонами на третьи сутки наблюдения (n=62) (M±m)

Симптомы воспаления	Степени выраженности каждого симптома в баллах								Всего баллов
	3 балла		2 балла		1 балл		0 баллов		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Боль	55	88,7	7	11,3	0	0	0	0	179±0,04
Гиперемия	54	87,1	8	12,9	0	0	0	0	178±0,05
Отек	62	100	0	0	0	0	0	0	186±0,01
Экссудация	62	100	0	0	0	0	0	0	186±0,01
Нарушение функции	53	85,4	9	14,6	0	0	0	0	177±0,06
Итого									906±1,06
Средний балл	906:62:5=2,93±0,08								

Асимметрия лица за счет выраженного (3 балла) отека мягких тканей в соответствующей анатомической области сопровождалась обильным (3 балла) гнойным отделяемым из раны у всех пациентов (табл. 1). Стойкое (3 балла) нарушение функции (контрактура нижней челюсти и экзофтальм) отмечалось у 85,4% больных (табл. 1). В целом выраженность симптомов воспаления по нашей шкале оценивания составила $2,93 \pm 0,08$ (табл. 1).

Оценка выраженности местных симптомов заболевания у больных с абсцессами и флегмонами на седьмые сутки наблюдения (n=62) (M±m)

Таблица № 2

Симптомы воспаления	Степени выраженности каждого симптома в баллах								Всего баллов
	3 балла		2 балла		1 балл		0 баллов		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Боль	0	0	5	8,1	24	38,7	33	53,2	34±0,04
Гиперемия	0	0	0	0	18	29,1	44	70,9	18±0,05
Отек	0	0	12	19,5	22	35,4	28	45,1	46±0,01
Экссудация	0	0	11	17,8	33	53,1	18	29,1	55±0,02
Нарушение функции	0	0	6	9,7	24	38,7	32	51,6	36±0,06
Итого									189±1,6
Средний балл	189:62:5=0,61±0,06								

Умеренная болезненность вокруг раны (2 балла) отмечалась у 8,1% пациентов, незначительная (1 балл) у 38,7% человек, в 53,2% случаев отсутствовала полностью (0 баллов) (табл. 2).

Кожа вокруг раны сохраняла незначительную гиперемия у 29,1% пациентов (1 балл) и имела обычный цвет (0 баллов) в 70,9 % случаях (табл. 2).

Асимметрия лица сохранялась, преимущественно за счет: умеренного (2 балла) и незначительного (1 балл), отека мягких тканей у 19,5% и 35,4% больных соответственно, в 45,1% случаях инфильтрация краев раны отсутствовала полностью (0 баллов) (табл. 2).

Экссудация из раны в 17,8% случаев имела умеренную степень интенсивности (2 балла), незначительную (1 балл) у 53,1% пациентов, характер отделяемого носил преимущественно серозный, а в 29,1% случаях отсутствовал полностью (0 баллов) (табл. 2).

К 7 суткам лечения нарушение функции отсутствовало у 51,6% пациентов (0 баллов), незначительная контрактура нижней челюсти (1 балл) сохранялся у 38,7% наблюдаемых, в 9,7% случаях отмечался умеренный (2 балла) экзофтальм у больных с флегмоной орбиты. В среднем проявленность всего симптомокомплекса по нашей шкале оценки на 7 сутки наблюдений составила $0,61 \pm 0,06$ балла (см. табл. 2).

На 7 сутки наблюдения состояние больных характеризовалось как удовлетворительное, симптомы эндогенной интоксикации отсутствовали у всех пациентов. Жалоб общего характера больные не предъявляли, а местного – 22,5% случаев. Температура тела нормализовалась. Местные симптомы воспаления в выраженной степени их проявления (3 балла) отсутствовали у всех пациентов (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенной работы позволили, в целом, прийти к заключению, что применение цифрового метода оценки степени выраженности местных симптомов воспаления позволило провести сравнительный анализ цифровых значений состояния симптомокомплексов заболеваний, включающих наиболее типичные их проявления. Все анализируемые нами критерии демонстрировали эффективность лечебного комплекса, использованного у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая и количественная оценка результатов проведенного исследования позволяет прийти к заключению, что введение в комплекс лечения больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями, развивающимися в челюстно-лицевой области, препарата «Траумель С» устраняет эндогенную интоксикацию и купирование местных симптомов воспаления. Эффективность лечебного комплекса способствует оптимизации условий для запуска организмом механизма замещения утраченных тканей и реабилитации нарушенных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташина Н. Б., Плюхин Д. В., Соснин Д. Ю. Уровень перекисного окисления слюны как предиктор осложнений дентальной имплантации. *Стоматология*. 2019;3:31–34.
2. Боев И. А., Штраубе Г. И., Годовалов А. П. Изменения показателей периферической крови у пациентов с флегмоной лица. *Российский стоматологический журнал*. 2019;3: 19–23.
3. Громов А. Л., Губин М. А., Иванов С. В. Новые алгоритмы диагностики тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции. *Российский стоматологический журнал*. 2018;2:82–87.
4. Жилонов А. А., Каршиев Х. К. Оценка влияния комплексной терапии на динамику эндогенной интоксикации при флегмонах челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 2019;2:33–36.
5. Кабанова А. А. Свободнорадикальное окисление при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области. *Вестник ВГМУ*. 2013;12(1):107–111.
6. Канноева М. В., Ушаков А. И., Зорян Е. Н. Опыт применения антигомотоксических препаратов при подготовке к дентальной имплантации. *Клиническая стоматология* 2015;1:36–39.
7. Костинская Н. Е., Мартыненко А. В. Проблема экспериментальных исследований гомеопатических лекарственных средств. *Фармакологический вестник*. 2018;11(3):112–115.
8. Кульбашная Я. А. Совершенствование методов диагностики, лечения и прогнозирования исходов одонтогенных флегмон. *Российский стоматологический журнал*. 2003;5(A):101–111.
9. Серпинева С. Ю., Масюков С. Ю. Лечение больных с флегмоной околоушно-жевательной области на современном этапе. *Российский стоматологический журнал* 2018;2:96–99.

10. Ширалиев А. В., Алескеров Ф. А., Алиев М. М. Изменения параметров эндогенной интоксикации по составу ротовой жидкости. *Стоматология*. 2020;3:37–40.

REFERENCES

1. Astashina N. B., Plyukhin D. V., Sosnin D. Yu. The level of saliva peroxidation as a predictor of dental implantation complications. *Stomatologiya*. 2019;3:31–34. (In Russ.).
2. Boev I. A., Straube G. I., Godovalov A. P. Changes in peripheral blood parameters in patients with facial phlegmon. *Rossiysky Stomat. J.* 2019;3: 19–23. (In Russ.).
3. Gromov A. L., Gubin M. A., Ivanov S. V. New algorithms for the diagnosis of severe complications of acute odontogenic infection. *Rossiysky Stomat. J.* 2018;2:82–87. (In Russ.).
4. Zhilonov A. A., Karshiev H. K. Assessment of the effect of complex therapy on the dynamics of endogenous intoxication at phlegmons of the maxillofacial region *Stomatologiya*. 2019;2:33–36. (In Russ.).
5. Kabanova A. A. Free radical oxidation at pyoinflammatory processes of the maxillofacial region. *Vestnik VGMU*. 2013;12(1):107–111. (In Russ.).
6. Kannoeva M. V., Ushakov A. I., Zoryan E. N. Experience of application of antihomotoxic preparations at training for dental implantation. *Clin. stomatol.* 2015;1:36–39. (In Russ.).
7. Kostinskaya N. E., Martynenko A. V. The problem of experimental studies of homeopathic medicines. *Pharm. vestnik*. 2018;11(3):112–115. (In Russ.).
8. Kulbashnaya Ya. A. Improvement of diagnosis methods, treatment and prognosis of outcomes of odontogenic phlegmons. *Rossiysky Stomat. J.* 2003;5(A):101–111. (In Russ.).
9. Serpinev S. Yu., Masyukov S. Yu. Treatment of patients with parotid-masticatory phlegmon at the present stage. *Rossiysky Stomat. J.* 2018;2:96–99. (In Russ.).
10. Shiraliev A. V., Aleskerov F. A., Aliyev M. M. Changes of the parameters of endogenous intoxication by the composition of oral fluid. *Stomatologia*. 2020. 2020;3:37–40. (In Russ.).

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ: ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАХ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Тарасов Д. О.^{1,2}, Лебедев И. А.¹, Болдырева Ю. В.³, Суплотов С. Н.⁴, Нестерова О. А.⁵, Терсенов А. О.⁶, Некрасов Д. А.⁷, Травердиева З. Н.⁶

¹Кафедра детских болезней педиатрического факультета, ФБГОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, 625023, ул. Одесская, 54, Тюмень, Россия

²ГБУЗ ТО «Областная больница № 3», Тобольск, Россия

³Кафедра биологической химии, ФБГОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, 625023, ул. Одесская, 54, Тюмень, Россия

⁴Кафедра акушерства гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФБГОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, 625023, ул. Одесская, 54, Тюмень, Россия

⁵Кафедра информационной безопасности, ФБГОУ ВО Тюменский Государственный Университет, 625003, ул. Володарского, 6, Тюмень, Россия

⁶ФБГОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, 625023, ул. Одесская, 54, Тюмень, Россия

⁷Региональный сосудистый центр, ГБУЗ ТО ОКБ №2, ул. Мельникайте, 75, Тюмень, Россия

Для корреспонденции: Лебедев Илья Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФБГОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, e-mail: lebedef@inbox.ru

For correspondence: Ilya A Lebedev, MD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Tyumen State Medical University, e-mail: lebedef@inbox.ru

Information about authors:

Tarasov D. O., <http://orcid.org/0000-0002-4649-3379>

Lebedev I. A., <http://orcid.org/0000-0001-5405-7182>

Boldyreva Y. V., <http://orcid.org/0000-0002-3276-7615>

Suplotov S. N., <http://orcid.org/0000-0002-1736-4084>

Nesterova O. A., <http://orcid.org/0000-0001-7691-0885>

Tersenov A. O., <http://orcid.org/0000-0001-9938-3387>

Nekrasov D. A., <http://orcid.org/0000-0002-8179-2059>

Tariverdieva Z. N., <http://orcid.org/0000-0002-7442-8726>

РЕЗЮМЕ

В статье отражены результаты исследования биохимических показателей у ВИЧ-позитивных пациентов с различным типом инсульта. Цель: изучение биохимических показателей крови для оценки патофизиологических сдвигов у пациентов с церебральным инсультом на фоне ВИЧ-инфекции. Материалы и методы. Исследовано 77 больных с ишемическими и 32 больных с геморрагическими инсультами на фоне коморбидной ВИЧ-инфекции, которые получали лечение в стационарах Тюменской области. Исследование показателей крови проводилось на анализаторе «Westan Coulter AU480». Забор крови осуществлялся в день поступления больных. Контрольная группа состояла из 116 пациентов. Достоверность различий определялась при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Результаты. Проведенное исследование выявило более низкие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у больных с инсультом на фоне ВИЧ-инфекции ($p < 0,05$). Были зафиксированы повышение уровня трансаминаз и общего белка в плазме крови. У пациентов с ишемическими инсультами были значимые снижения уровней натрия и креатинина ($p < 0,05$). Выводы. Состояние липидного спектра плазмы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и церебральным инсультом указывает на низкую вероятность атеросклеротического генеза острого цереброваскулярного расстройства и формирует специфический вид дислипидемии, не характерный для больных без ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-позитивных лиц с инсультом наблюдается тенденция к более высокому содержанию белка в плазме крови, более заметная при внутримозговых кровоизлияниях. Для данной категории пациентов характерно повышение уровня аспаратаминотрансферазы, более выраженное при геморрагических типах ОНМК, что возможно отражает степень церебрального повреждения. Больные с ВИЧ-инфекцией и ишемическим инсультом обнаруживают более низкие плазменные концентрации ионов натрия и креатинина.

Ключевые слова: инсульт, ВИЧ-инфекция, холестерин, триглицериды, трансаминазы, общий белок, ионограмма, глюкоза, натрий, креатинин, трансаминазы

BIOCHEMICAL BLOOD TEST: PACULIARITITES OF INDICATORS CHANGES IN HIV-PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR ACCIDENTS

Tarasov D. O.^{1,2}, Lebedev I. A.¹, Boldyreva Y. V.³, Suplotov S. N.⁴, Nesterova O. A.⁵, Tersenov A. O.⁶, Nekrasov D. A.⁷, Tariverdieva Z. N.⁶

¹Department of Children's Diseases, Faculty of Pediatrics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional Hospital No. 3», Tobolsk, Russia

³Department of Biological Chemistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁴Department of Obstetrics, Gynecology and Resuscitation with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁵Department of Information Security, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁶Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

⁷Region of the vascular center, Tyumen, Russia

SUMMARY

The article reflects the results of a study of biochemical parameters in HIV-positive patients with various types of stroke. Objective: to study the biochemical parameters of blood to assess pathophysiological changes in patients with cerebral stroke associated with HIV infection. Materials and methods. We examined 77 patients with ischemic and 32 patients with hemorrhagic strokes with comorbid HIV infection, who received treatment in hospitals in the Tyumen region. The study of blood parameters was carried out on the analyzer «Becman Coulter AU480». Blood sampling was carried out on the day of admission of patients. The control group consisted of 116 patients. Significance of differences was determined at a two-sided significance level $p < 0.05$. Results. The study found lower levels of cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) in patients with stroke due to HIV infection ($p < 0.05$). An increase in the level of transaminases and total protein in the blood plasma was also recorded. In patients with ischemic strokes, a decrease in the level of sodium and creatinine was detected ($p < 0.05$). Conclusions. The state of the plasma lipid spectrum in patients with HIV infections and cerebral stroke indicates a low probability of atherosclerotic genesis of an acute cerebrovascular disorder, due to the metabolic characteristics of patients, but forms a specific type of dyslipidemia, which is not characteristic of patients without HIV infection. In HIV-positive individuals with stroke, there is a trend towards higher plasma protein content, more noticeable with intracranial hemorrhages. Also, this category of patients is characterized by an increase in the level of aspartate aminotransferase, which is more pronounced in hemorrhagic types of stroke, which possibly reflects the degree of cerebral damage. Patients with HIV infection and ischemic stroke show lower plasma concentrations of sodium ions and creatinine.

Key words: stroke, HIV infection, cholesterol, triglycerides, transaminases, total protein, ionogram, glucose, sodium, creatinine, transaminases.

В настоящее время ВИЧ-инфекция это широко распространенное заболевание. Возбудитель данной инфекции имеет тропность не только к клеткам иммунной системы, но и к клеткам нервной системы, имеющим на поверхности рецептор CD4. При этом частота поражения ЦНС по литературным данным составляет от 30 до 80%. Это связано как с непосредственным действием вируса на нервную систему, а так и с опосредованными биохимическим изменениям в клетках организма человека [1].

В связи с успехами в лечении данного заболевания с использованием антиретровирусной терапии (АРВТ) растет продолжительность жизни пациентов, что приводит к увеличению частоты возраст ассоциированных сердечно-сосудистых событий, в том числе инсультов [2].

У лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции выявляются проатерогенные, провоспалительные и прокоагулянтные сдвиги в биохимических параметрах [3]. Дополнительный вклад в возникновение нарушений мозгового кровообращения вносит и противовирусная терапия. Воздействие ряда антиретровирусных препаратов, по данным ряда исследований, было связано с изменением липидного спектра плазмы и уровня глюкозы, а так же повышением частоты инсультов [3; 4; 5].

По данным научной литературы, отражающим результаты ряда исследований, известно, что ха-

рактерным для ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [6; 7; 8], а при прогрессировании заболевания снижается и уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также повышается уровень триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [3; 7].

Тибекина Л.М. указывает на то, что при ишемическом инсульте и ВИЧ-инфекции достоверно выше доля больных с более высокими показателями ферментов АЛТ и АСТ по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции [9]. Имеются публикации о то, что у ВИЧ-позитивных пациентов выше уровень С-реактивного белка [10]. Однако целостного исследования параметров биохимического анализа крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом в доступной литературе авторами не найдено.

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение биохимических показателей крови для оценки патофизиологических сдвигов у пациентов с церебральным инсультом на фоне ВИЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных с ишемическими (ИИ) и 32 пациента с геморрагическими инсультами (ГИ) на фоне коморбидной ВИЧ-инфекцией, которые получали лечение в стационарах Тюменской области в период с 2015 по 2020 гг. Исследо-

вание биохимических показателей крови проводилось на анализаторе «Весман Coulter AU480». Забор крови осуществлялся в день поступления больных. Липидный спектр плазмы оценивался по параметрам: уровень общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (ТГ). Так же оценивались следующие биохимические показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), общий билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины, ионные показатели (калий, натрий, хлор). Такие же параметры оценивались у лиц из контрольной группы, которая состояла из 116 пациентов (82 больных с ИИ, и 34 – с ГИ). Достоверность различий определялась при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что независимо от типа инсульта у пациентов с ВИЧ-инфекцией, наблюдается достоверно более низкий уровень ОХС в плазме крови, при этом, у больных с ИИ и ГИ эти уровни были практически одинаковыми. Среднее значение ЛПНП у больных с церебральным инфарктом было достоверно ниже в исследуемой группе пациентов ($p < 0,05$), при внутри-

черепных кровоизлияниях данный параметр имел тенденцию к снижению, но не достигал границ достоверного различия ($p > 0,05$). Эти факты совпадают с литературными данными, указывающими на более низкие уровни ОХС, ЛПНП у пациентов с ВИЧ-инфекцией с её естественным течением [3]. В зарубежной литературе высказывается мнение, что повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией, по-видимому, не опосредован ускоренным атеросклерозом [11] (табл. 1).

Усреднённые показатели ЛПВП в исследуемой группе больных с тем и другим типом инсульта не превышали референсных значений и статистически значимо не отличались от аналогичных показателей у лиц с таким же видом инсульта из группы контроля ($p > 0,05$). Однако при ГИ различия все же были более заметными, и данный параметр имел тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой ($p = 0,059$). Согласно клиническим рекомендациям по диагностике нарушений липидного обмена полученный в данном исследовании уровень ЛПВП у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом указывает на относительно низкий риск сосудистых событий [12].

Таблица 1

Показатели липидограммы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом

Показатель, ммоль/л	Ишемический инсульт				P	Геморрагич. инсульт				P
	Исслед. группа		Контрольн. группа			Исслед. группа		Контрольн. группа		
	Знач.	n	Знач.	n		Знач.	n	Знач.	n	
ОХС	4,2±0,1	74	5,2±0,2	79	$p < 0,05$	4,2±0,3	26	5,0±0,2	31	$p < 0,05$
ЛПВП	1,2±0,1	73	1,2±0,0	63	$p > 0,05$	1,3±0,1	28	1,6 ±0,1	31	$p = 0,059$
ЛПНП	2,4±0,1	73	3,3±0,1	64	$p < 0,05$	2,7 ±0,3	28	3,0 ±0,2	31	$p > 0,05$
ТГ	1,5±0,1	72	2,0±0,2	79	$p > 0,05$	2,0±0,4	28	1,4±0,2	32	$p > 0,05$

В исследуемой группе больных с ИИ уровень триглицеридов не превышал нормативного диапазона, однако стремился к увеличению, в контрольной группе выявлялась гипертриглицеридемия. При внутричерепных кровоизлияниях у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдалась гипертриглицеридемия, при этом достоверных различий с контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$). Это указывает на заметные нарушения липидного обмена у больных с геморрагическими инсультами.

Согласно клиническим рекомендациям по медицинской помощи больным с инсультом, к обязательным диагностическим мероприятиям, проводимым в первую очередь, относятся исследования, направленные на выявление гликемических, протеинемических и ионных нарушений.

При анализе среднего уровня общего белка у пациентов с инсультами и коморбидной ВИЧ-инфекцией, установлено, что независимо от патогенетического типа острого сосудистого поражения мозга, выявляется значимо более высокий уровень данного показателя, чем ($p < 0,05$). Это не согласуется с опубликованными результатами исследований, где указывается, что у больных с ВИЧ-инфекцией отмечается гипопропротеинемия [13] (табл. 2).

Еще одна биохимическая особенность, выявленная в данном исследовании, состоит в том, что у ВИЧ-позитивных пациентов с тем и другим типом инсульта имелось повышение уровня АСТ относительно больных из контрольной группы с тем же видом цереброваскулярного поражения ($p < 0,05$). Показатель АЛТ был значимо

Таблица 2

Параметры биохимического анализа у пациентов с ВИЧ-инфекцией и инсультом

Показатель, ммоль/л	Ишемический инсульт				P	Геморрагич. инсульт				P
	Исслед. группа		Контрольн. группа			Исслед. группа		Контрольн. группа		
	Знач.	n	Знач.	n		Знач.	n	Знач.	n	
Об. белок	75,6±1,1	71	68,6±0,7	77	p<0,05	77,1± 1,8	27	68±1,2	32	p<0,05
АЛТ	39,5±4,6	77	26,5±3,1	81	p<0,05	49,4±11,0	32	29,4 ±6,2	34	p>0,05
АСТ	49,0±6,3	77	27,6±2,1	82	p<0,05	67,5±12,8	32	31,2±4,1	34	p<0,05
Об. б-бин	13,5±1,0	75	11,6±0,6	82	p>0,05	13,3±1,4	32	15,4±1,5	33	p>0,05
Глюкоза	6,1±0,2	76	6,0±0,2	82	p>0,05	7,1±0,5	29	6,7±0,3	34	p>0,05
Креатинин	89,3±2,5	75	102,0±3,2	82	p<0,05	93,4±6,6	30	95,6±4,4	34	p>0,05
Мочевина	5,6±0,3	76	5,8±0,2	81	p>0,05	7,8±1,9	31	5,2 ±0,3	34	p>0,05
Натрий	138±0,5	77	140,8±0,4	81	p<0,05	138,9±0,9	32	139,9±0,7	34	p>0,05
Калий	4,2±0,1	75	4,2±0,1	79	p>0,05	4,0±0,1	32	3,8±0,1	34	p>0,05
Хлор	104,4±0,6	75	104,7±0,5	80	p>0,05	105,4±1,1	31	104,0±0,7	34	p>0,05

выше только у лиц с ИИ. Это тоже соотносится с данными литературы, где неоднократно указывалось, что течение данной инфекции сопровождается ростом трансаминаз у больных вне зависимости от возраста [13-16]. Причин этому может быть несколько. Так как АСТ присутствует, в основном, в печени и её повышение, в данном случае, является маркером гепатоцеллюлярного повреждения. Однако, имеющееся повышение этого фермента может указывать не только на патологию печени, но и на поражение других органов, так как он содержится в сердечной и скелетных мышцах, а так же почках и головном мозге [14]. С учетом того, что максимальные значения АСТ отмечаются в группе больных с внутричерепными геморрагиями, можно предположить церебральный генез такой гиперферментемии у больных с ВИЧ-инфекцией.

Другой параметр, отражающий функцию гепато-билиарной системы, это уровень общего билирубина в плазме крови. Изменений данного показателя у пациентов исследуемой и контрольной групп в настоящем исследовании не обнаружено, что, по-видимому, можно объяснить отсутствием патогенетических связей между концентрацией этого вещества в крови и инсультами.

При сравнении средних значений гликемии у лиц с ИИ и ГИ из изучаемой группы с таким же показателем у больных с соответствующим типом острого сосудистого поражения мозга из группы

контроля, статистически значимых различий не было (p>0,05).

Креатинин – это один из метаболитов аминокислотно-белкового обмена в организме. У пациентов с критической церебральной ишемией его уровень был достоверно ниже (p<0,05). При внутричерепных кровоизлияниях заметных отклонений данного параметра не обнаружено, его уровень в исследуемой и контрольной группах был практически идентичным. По данным научной литературы, ряд авторов указывает, на то, что у ВИЧ-инфицированных у больных уровень сывороточного креатинина ниже, чем у лиц без этого заболевания [17; 18]. В других исследованиях отмечают рост уровня креатинина при данном инфекционном заболевании [13; 19].

Референсные значения мочевины в данном исследовании были в пределах 2,6-8,3 ммоль/л. У больных с ВИЧ и ИИ превышения данного параметра зафиксировано не было. При геморрагических инсультах отмечено его некоторое повышение по сравнению с контрольной группой, но оно оказалось за рамками статистической достоверности (p>0,05). Ухань В.В. отмечает у пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличение уровня мочевины [13].

Уровни калия и хлора у пациентов исследуемой и контрольной групп достоверно не отличались, вне зависимости от типа инсульта и находился в пределах референсных значений. У больных с инфарктом мозга и с ВИЧ-инфекцией уровень натрия в плазме крови оказался ниже,

чем в контрольной группе ($p < 0,05$), при внутричерепных гемorragиях различий значимых различий не зафиксировано. О гипонатриемии у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита в литературе впервые было сообщено в 1993 г. Неоднократно отмечалось, что ВИЧ-инфицированные страдают энтеропатией во время острой фазы инфекции и на поздних стадиях заболевания. Она проявляется диареей, воспалительными изменениями желудочно-кишечного тракта, мальабсорбцией желчных кислот и витамина В12 и повышенной проницаемостью стенки кишечника. Кроме того, вирус иммунодефицита человека, а так же возможные оппортунистические инфекции, могут привести к синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона или к синдрому церебрального солевого истощения (CSWS). Возможно, этот синдром чаще встречался у больных с ИИ из исследуемой группы [13; 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние липидного спектра крови у пациентов с ВИЧ-инфекцией и церебральным инсультом указывает на относительно низкую вероятность атеросклеротического генеза острого цереброваскулярного расстройства и формирует специфический вид дислипидемии, не характерный для пациентов без ВИЧ-инфекции.

У ВИЧ-позитивных больных с любым типом инсульта наблюдается достоверное повышение уровня белка плазмы крови, что является результатом метаболических нарушений при данном виде инфекции.

Для изучаемой категории пациентов, независимо от вида острого цереброваскулярного поражения характерно повышение уровня АСТ более выраженное при геморрагических типах ОНМК, и, возможно, отражающее степень церебрального повреждения.

Больные с ВИЧ-инфекцией и ишемическим инсультом обнаруживают более низкие плазменные концентрации ионов натрия, одной из вероятных причин этого может быть неадекватная секреция антидиуретического гормона, описанная в литературе у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров А. С., Гусев Е. И. Частная неврология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
2. Ross A. C., Rizk N, O'Riordan M. A., Dogra V., El-Bejjani D., Storer N., Harrill D., Tungsiripat M., Adell J., Mc Comsey G. A. Relationship between

inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2009 Oct1;49(7):1119-27. doi: 10.1086/605578.

3. Чукаева И. И., Комарова И. В., Кравченко А. В., Кушакова Т. Е. Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию. *КардиоСоматика.* 2014;5(2):36-40.

4. Корсунская Л. А., Шиян С. В. Особенности клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов // *Междун. неврол. журн.* 2011;4 (24):66-70

5. Ovbigele B., Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology.* 2011;76 (5):444-450.

6. El-Sadr W. M., Mullin C. M., Carr A et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005; 6 (2): 114–21.

7. Ifflen T. S., Efobi H., Usoro CAO. Lipid Profile of HIV-Positive Patients Attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar –Nigeria. *World J Med Sci* 2010; 5 (4): 89–93.

8. Oko F., Naito T., Oike M. Correlation between HIV disease and lipid metabolism in antiretroviral – naïve HIV – infected patients in Japan. *J Infect Chemotherapy* 2012;18(1): 17–21.

9. Тибеккина Л. М., Малько В. А., Флуд В. В., Лепилина А. В. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;4(11):51–60. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-51-60.

10. Baker J., Ayenew W., Quick H. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 2010;201:285–92.

11. Jotwani V., Scherzer R., Choi A., Szczech L., Polak J. F., Kronmal R. A., Grunfeld C., Shlipak M. Reduced kidney function and preclinical atherosclerosis in HIV-infected individuals: the study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM). *Am J Nephrol.* 2011;33(5):453-60. doi:10.1159/000327606.

12. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;(1).

13. Ухань В. В., Гойдык В. С., Гойдык Н. С., Гоженко А. И. Особенности клинико-лабораторных показателей ВИЧ-инфицированных пациентов. *Вестник морской медицины.* 2019; (82):43-50. doi:10.5281/zenodo.2639537

14. Cai J., Osikowicz M., Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-

infected patients. *AIDS*. 2019;33(8):1267-1282. doi:10.1097/QAD.0000000000002233.

15. Шерстнева Н. В., Закирова Л. Р., Шапошников А. А., Шенцева Е. А., Шевченко Т. С. Исследование биохимического состава крови здорового населения и изменение показателей при заражении вирусом иммунодефицита. *Актуальные проблемы медицины*. 2017;5(254):59-62.

16. Mampouya-Arrouse P., Parra H. J., Diatewa M. Inflammatory status hepatic enzymes and serum creatinine in HIV-, HIV+ and HIV-TB co-infected adult Central Africans. *Int J Gen Med*. 2012;5:961-5. doi: 10.2147/IJGM.S31199. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23204860; PMCID: PMC3508561.

17. Mauss S. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir. Ther*. 2008; 13: 1091-1095.

18. Jones C. Y. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study. *Am. J. Kidney Dis*. 2008;51:914-924.

19. Горбань Е. К., Золотавина М. Л. Особенности изменений биохимических показателей сыворотки крови при разных формах пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных. *Вопросы развития современной науки и техники*. 2021;2:18-25.

20. Shu Z., Tian Z., Chen J., Ma J., Abudureyimu A., Qian Q., Zhuo L. HIV/AIDS-related hyponatremia: an old but still serious problem. *Ren Fail*. 2018;40(1):68-74. doi: 10.1080/0886022X.2017.1419975. Erratum in: *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):135.

REFERENCES

1. Nikiforov A. S., Gusev E. I. *Private neurology: textbook*. M.: GEOTAR-Media; 2008.

2. Ross A. C., Rizk N., O’Riordan M. A., Dogra V., El-Bejjani D., Storer N., Harrill D., Tungsiripat M., Adell J., Mc Comsey G. A. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct1; 49(7):1119-27. doi: 10.1086/605578.

3. Chukaeva I. I., Komarova I. V., Kravchenko A. V., Kushakova T. E. The role of HIV infection in the development of risk factors for cardiovascular diseases in people with a natural course of HIV infection and receiving antiretroviral therapy. *CardioSomatics*. 2014;5(2): 36-40.

4. Korsunskaya L. A., Shiyan S. V. Features of the clinical course of cerebrovascular diseases in HIV-positive patients // *Intern. nevrol. magazine* 2011; 4(24):66-70.

5. Ovbiagele B., Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*. 2011;76(5):444-450.

6. El-Sadr W. M., Mullin C. M., Carr A. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005; 6 (2): 114–21.

7. Iffen T. S., Efobi H, Usoro CAO et al. Lipid Profile of HIV-Positive Patients Attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar –Nigeria. *World J Med Sci* 2010;5(4):89–93.

8. Oko F, Naito T, Oike M et al. Correlation between HIV disease and lipid metabolism in antiretroviral – naïve HIV – infected patients in Japan. *J Infect Chemotherapy* 2012;18(1): 17–21.

9. Tibekina L. M., Malko V. A., Flud V. V., Lepilina A. V. Cerebral strokes in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*. 2019;4(11):51–60. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-51-60.

10. Baker J., Ayenew W., Quick H. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 285–92.

11. Jotwani V., Scherzer R., Choi A., Szczech L., Polak J. F., Kronmal R. A., Grunfeld C., Shlipak M. Reduced kidney function and preclinical atherosclerosis in HIV-infected individuals: the study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM). *Am J Nephrol*. 2011;33(5):453-60. doi:10.1159/000327606.

12. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;(1). URL:

13. Ukhan V. V., Goydyk V. S., Goydyk N. S., Gozhenko A. I. Features of clinical and laboratory parameters of HIV-infected patients. *Bulletin of marine medicine*. 2019; 1(82):43-50. doi:10.5281/zenodo.2639537.

14. Cai J., Osikowicz M., Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS*. 2019; 33(8):1267-1282. doi:10.1097/QAD.0000000000002233. PMID: 31008799.

15. Sherstneva N. V., Zakirova L. R., Shaposhnikov A. A., Shentseva E. A., Shevchenko T. S. Study of the biochemical composition of the blood of a healthy population and changes in parameters during infection with the immunodeficiency virus. *Actual problems of medicine*. 2017;5(254):59-62.

16. Mampouya-Arrouse P., Parra H. J., Diatewa M. Inflammatory status hepatic enzymes and serum creatinine in HIV-, HIV+ and HIV-TB co-infected adult Central Africans. *Int J Gen Med*. 2012;5:961-5. doi: 10.2147/IJGM.S31199.

17. Mauss S. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir. Ther*. 2008; 13: 1091-1095.

18. Jones C. Y. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;51: 914-924.
19. Gorban E. K., Zolotavina M. L. Features of changes in biochemical parameters of blood serum in different forms of pneumonia in HIV-infected patients. *Questions of the development of modern science and technology.* 2021;2:18-25.
20. Shu Z., Tian Z., Chen J., Ma J., Abudureyimu A., Qian Q., Zhuo L. HIV/AIDS-related hyponatremia: an old but still serious problem. *Ren Fail.* 2018;40(1):68-74. doi: 10.1080/0886022X.2017.1419975. Erratum in: *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):135.

НАРКОСИТУАЦИЯ В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID - 19: ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ВНОВЬ ВЫЯВЛЕННЫХ СЛУЧАЕВ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Тимошилов В. И.¹, Ластовецкий А. Г.², Бобрик Ю. В.³

¹Кафедра общественного здоровья и здравоохранения ИНО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, ул. Карла Маркса, 3, Курск, Россия

²Кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского страхования и государственного контроля в сфере здравоохранения ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19 стр. 1а, Москва, Россия

³Кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Для корреспонденции: Тимошилов Владимир Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИНО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: molkursk@yandex.ru

For correspondence: Timoshilov Vladimir Igorevich, PhD, Associate Professor of the Department of Public Health Kursk State Medical University, e-mail: molkursk@yandex.ru

Information about authors:

Timoshilov V. I., <http://orcid.org/0000-0002-4085-8111>;

Lastovetsky A. G., <http://orcid.org/0000-0002-9598-7212>;

Bobrik Yu. V., <http://orcid.org/0000-0002-9057-1530>.

РЕЗЮМЕ

Литературные данные указывают на связь пандемии коронавируса и сопутствующих ей социальных явлений с возможностью существенного роста заболеваемости наркологическими расстройствами. Цель исследования – рассмотреть особенности эпидемиологического процесса психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ, в Курской области в 2019 – 2021 гг. Программа исследования основана на анализе данных официальной отчетности наркологической больницы Курской области методами описательной статистики. Установлено, что в 2020 – 2021 гг. в Курской области прекратилось статистически значимое снижение показателей первичной заболеваемости наркологическими расстройствами, в сельской местности проявилась тенденция к росту злоупотребления наркотически действующими веществами, а также выявился тренд роста злоупотребления психоактивными веществами населения в возрасте 20 – 39 лет. Сложившаяся ситуация требует пересмотра подходов к осуществлению профилактической работы со студентами и работающей молодежью, а указания на распространение латентных форм наркопотребления – повышения наркологической настороженности при проведении профилактических медицинских осмотров.

Ключевые слова: наркологические расстройства, заболеваемость, пандемия COVID - 19.

DRUG ADDICTIONS SITUATION IN THE KURSK REGION DURING THE COVID - 19 PANDEMIC: PRIMARY MORBIDITY AND AGE STRUCTURE OF NEWLY DETECTED CASES OF DRUG ADDICTIONS DISORDERS

Timoshilov V. I., Lastovetsky A. G., Bobrik Yu. V.

SUMMARY

Literature data on the incidence of addictions and comorbidities with a high probability of an increase in the incidence of drug addiction. The purpose of the study is to consider the features of the epidemiological development of diseases and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in the Kursk region in 2019-2021. The research program is based on the analysis of official reporting data from the narcological hospital of the Kursk region using descriptive statistics. It is established that in 2020 - 2021. in the Kursk region, a statistically significant decrease in the primary incidence of narcological disorders has ceased, in rural areas there has been a tendency towards an increase in the abuse of narcotic active substances, and a trend in the growth of substance abuse among the population aged 20-39 years has also been revealed. The current situation requires a revision of approaches to the implementation of preventive work with students and working youth, and indications of the spread of latent forms of drug use require an increase in drug awareness during preventive medical examinations.

Key words: drug addictions disorders, morbidity, pandemic COVID - 19.

С 2015 по 2019 гг. в Российской Федерации в целом наблюдалось снижение показателей первичной заболеваемости расстройствами, связанными с употреблением наркотически действующих веществ. По ряду возрастных групп показатели снизились в 2 и более раза. Многочисленные исследования показали и снижение частоты злоупотребления алкоголем. Существенные изменения претерпела возрастная специфика проблемы: если в 2014 – 2015 гг. максимальные показатели первичной заболеваемости отмечались в группе 18 – 19-летних, то в 2019 г. наиболее поражаемой стала категория 20 – 39 лет, соответствующая студенческой и работающей молодежи [1; 2]. По Курской области проанализированная нами ситуация показала аналогичную тенденцию. Такая динамика эпидемиологического процесса позволила дать положительную оценку проводившейся в то время профилактической работе со школьниками и студентами и высказать настороженность в плане работающей молодежи [3].

Медико-социальная ситуация 2020 – 2021 годов – периода пандемии коронавируса – характеризуется значительными изменениями во всех сферах, с которыми связаны факторы злоупотребления психоактивными веществами [4; 5; 6]. Программы профилактики, рассчитанные прежде на очное взаимодействие с аудиторией, столкнулись с масштабными ограничениями на проведение массовых мероприятий и переходом на дистанционное обучение, притом что ранее через Интернет-ресурсы реализовывалось менее четверти от всего объема профилактической работы [7]. При этом отмечается, что в виртуализированном информационном пространстве в период пандемии усилились деструктивные тенденции, провоцирующие молодежь к саморазрушающему поведению, включая употребление психоактивных веществ. Усугубились и многие психологические факторы риска: психотравмирующие факторы изоляции и потери контактов, негативная роль семейного неблагополучия, возросшей безработицы, а данные актуальных социологических исследований указывают на их растущий вклад в причины наркотизации [8]. При этом снижение предложения наркотиков, связанное с усилением надзора за обществом в целом, имело кратковременный характер, и уже к середине-концу 2020 г. произошла трансформация путей распространения наркотически действующих веществ, вырос их сбыт бесконтактными способами, активизировалась пропаганда в виртуальном пространстве. Как следствие – в публикациях 2021 года указывается на рост продаж крепкого алкоголя и увеличение показателей, которые могут указывать на рост злоупотребления наркотически действующими веществами: увеличение заболеваемости

гемоконтактными инфекциями, большее число преступлений в сфере незаконного оборота наркотиков и возросшие объемы изъятия нелегальных психоактивных веществ [6; 9; 10]. Все это указывает на то, что пандемия коронавируса и введенные для борьбы с ней ограничения выступили фактором неблагополучия наркоситуации, породили настораживающие тенденции в данной сфере, и все это объясняет необходимость углубленного анализа эпидемиологических показателей 2020 – 2021 гг.

Курская область выбрана нами как площадка для проведения данного исследования в связи с тем, что в регионе в 2020 – 2021 гг. оказание наркологической помощи продолжалось в полном объеме, без перепрофилирования соответствующих коек и кабинетов, а в профилактической работе с молодежью с 2014 г. продолжается реализация комплексного межведомственного и междисциплинарного подхода с профессиональным обучением всех организаторов профилактических мероприятий и научно обоснованной оценкой методических материалов [11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Цель исследования – рассмотреть особенности эпидемиологического процесса психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ, в Курской области в 2019 – 2021 гг. В качестве первичных данных для исследования использованы показатели числа случаев наркологической патологии, зарегистрированной впервые в жизни и отраженные в форме «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» (форма №11, утв. Приказом Росстата от 16 октября 2013 года N 410) областной наркологической больницы. Все случаи наркологических расстройств, выявленные впервые в жизни, рассмотрены в двух укрупненных нозологических группах. Группа случаев, связанных с употреблением алкоголя, получена суммированием категорий «Алкогольные психозы» (F10.03, F10.7, F10.4-F10.6, F10.73, 75, 81, 91 по МКБ-X), «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2, 3, F10.70-72, 74, 82, 92) и «Пагубное (с вредными последствиями) употребление алкоголя» (F10.1). Категория расстройств, связанных с употреблением наркотически действующих веществ, включила в себя сумму числа лиц с диагнозами «Синдром зависимости от наркотических веществ (наркомания)» (F11.2-9 - F19.2-9H), «Синдром зависимости от ненаркотических психоактивных веществ (токсикомания)» (F13.2-9T - F16.2-9T; F18.2 - 9T - F19.2 - 9T), «Пагубное (с вредными последствиями) употребление наркотиков» (F11.1-F19.1H) и «Пагубное (с

вредными последствиями) употребление «ненаркотических психоактивных веществ» (F13.1Т – F16.1Т; F18.1Т – F19.1Т).

Для расчета интенсивных показателей заболеваемости применены сведения о численности населения региона из официальных материалов – электронных витрин Росстата (<https://showdata.gks.ru/report/278930/>). Возрастная структура впервые выявленных случаев описана экстенсивными показателями. Наглядные графические изображения построены при помощи интегрированных функций Microsoft Office. Достоверность разности относительных величин оценивалась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В допандемийном 2019 году уровень первичной заболеваемости всего населения Курской области психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя, составил 88,9 случаев, выявленных впервые в жизни, в расчете на 100 000 населения. В 2020 г. произошло достоверное снижение показателя до 68 на 100 000 ($p \leq 0,01$), но в 2021 г. частота выявления новых случаев алкогольных проблем увеличилась до 77,2 на 100 000 населения ($p \leq 0,05$). Это достоверно ниже допандемийного показателя 2019 г., но прирост по отношению к 2020 году статистически значим (рис. 1).

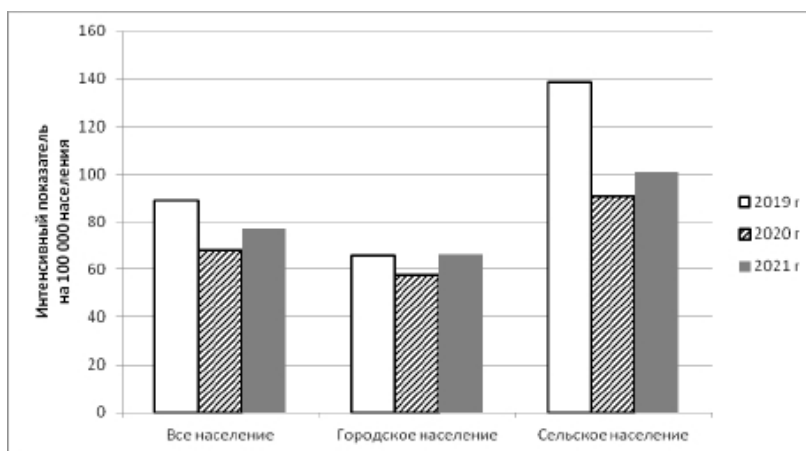


Рис. 1. Первичная заболеваемость населения Курской области психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя.

При этом частота диагностики проблем, связанных с употреблением алкоголя, среди сельских жителей была выше, чем среди городских, на протяжении всех трех лет ($p \leq 0,01$). Рассматривая городское население региона в отдельности, динамику интенсивного показателя можно оценить как снижение в 2020 г. с последующим восстановлением допандемийного уровня в 2021 г. На селе спад 2020 г. более значителен: первичная заболеваемость снизилась с 138,6 до 90,8 новых случаев на 100 000 населения ($p \leq 0,01$), а в 2021 г. последовал рост до 100,9 на 100 000 ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, собственно во время пандемии (в 2021 г. против 2020 г.) частота выявления новых случаев психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя, достоверно возросла и в городе, и на селе.

Случаи выявления хронического алкоголизма, алкогольных психозов или пагубного употребления алкоголя у детей до 14 лет имели характер единичных случаев, и статистически значимой тенденции по данной возрастной группе не прослеживается. Стабильной на уровне 10 – 11%

оставалась и доля случаев, диагностированных у лиц 60 лет и старше. Доля молодежи 15 – 19 лет за 2020 – 2021 гг. поступательно сократилась с 9% до 4,9% ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

Основная масса впервые выявленных случаев проблем со здоровьем алкогольного генеза приходилась на трудоспособное население. При этом в 2020 г. произошло сокращение доли лиц 20 – 39 лет с 36,8% до 29,9% ($p \leq 0,05$) и достоверно увеличилась доля 40 – 59-летних (с 42,8% до 52,5%, $p \leq 0,05$), а в 2021 г. тренд сменился на противоположный: доля 20 – 39-летних вернулась к предпандемийным показателям (37,4%), а 40 – 59-летних закономерно сократилась до 46,6%, что незначительно выше, чем в 2019 г., но достоверно ниже года 2020 ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

Уровень первичной заболеваемости населения расстройствами, связанными с употреблением наркотически действующих веществ, по области в целом изменился незначительно: снижение с 15 новых случаев на 100 000 населения в 2019 г. до 14,3 в 2020 и 12,7 в 2021 статистически не значимо ($p > 0,05$). Но при этом в 2019 г. показатель среди городского населения (16,1 на 100 000) был

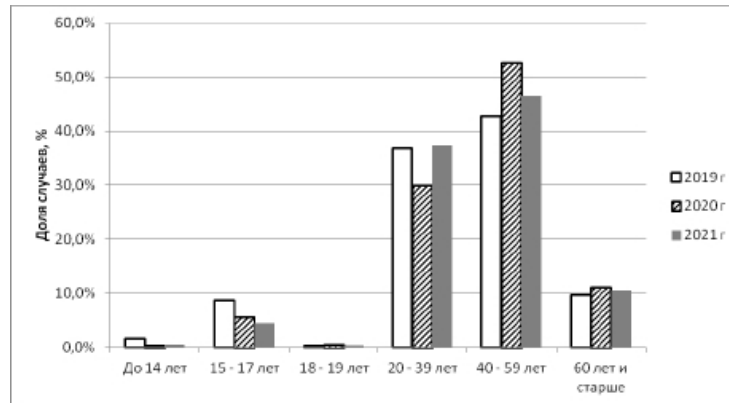


Рис. 2. Возрастная структура впервые выявленных случаев психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя, в Курской области в 2019 – 2021 гг.

незначительно выше, чем среди сельского (12,6 на 100 000), а в 2021 г. соотношение сменилось на обратное, пусть и также со статистически не значимой разницей. Несмотря на незначитель-

ность различия показателей с учетом их значений и численности населения, тенденция к росту заболеваемости на селе и изменению соотношения город/село может быть отмечена.

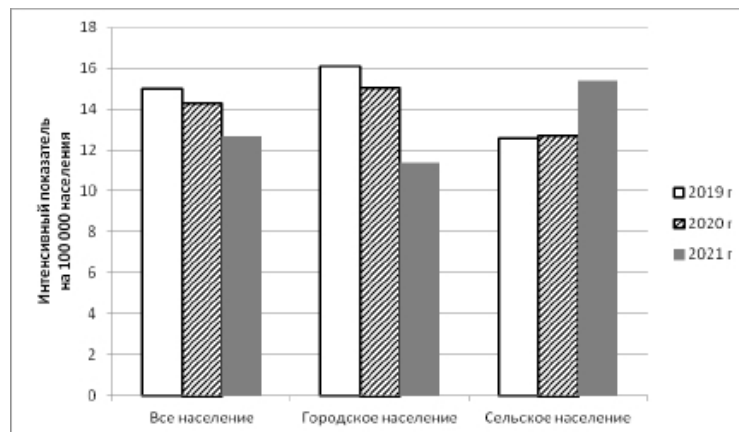


Рис. 3. Первичная заболеваемость населения Курской области психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением наркотически действующих веществ.

В возрастной структуре впервые выявленных случаев расстройств, связанных с употреблением наркотических и токсикоманических веществ, доля детей до 14 лет наиболее низка и составляет 1 – 2%, молодежи 15 – 19 лет – стабильна на отметке 6 – 7%, в возрасте старше 60 лет случаи также почти единичны (рис. 4). Среди трудоспособного населения 20 – 39 и 40 – 59 лет имели место разнонаправленные колебания. Доля 20 – 39-летних в 2020 г. снизилась с 69,3% до 64,3% ($p \leq 0,05$), а к 2021 г. вновь выросла до 71,9% ($p \leq 0,05$), что примерно соответствует предпандемийному показателю. Удельный вес 40 – 59-летних соответственно в 2020 г. возрос с 21,7% до 26,8%, а в 2021 г. вновь сократился до значения ниже 2019 г. – 17,3% ($p \leq 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сохранение режима работы наркологической службы Курской области в период пандемии коронавируса позволяет считать выявляемость слу-

чаев употребления психоактивных веществ стабильной, а полученные данные – сопоставимыми. Результаты эпидемиологического анализа показали, что существовавшая до 2019 году тенденция к снижению показателей заболеваемости наркологическими расстройствами в период пандемии сменилась стабилизацией либо ростом – такая динамика наблюдается в 2021 г. по сравнению с 2020 годом. Особенно тревожно эта тенденция выглядит в сочетании с сообщениями о росте потребления психоактивных веществ в формах, мало выявляемых наркологической службой. Это так называемое «контролируемое», «рекреационное» употребление – периодический прием наркотически действующих веществ в определенной обстановке. Его допускают лица, ранее охваченные профилактической разъяснительной работой, обладающие знаниями о психоактивных веществах и их вреде, но недооценивающие существующую опасность. При таком типе наркотизации перехода к систематическому приему опьяняющих ве-

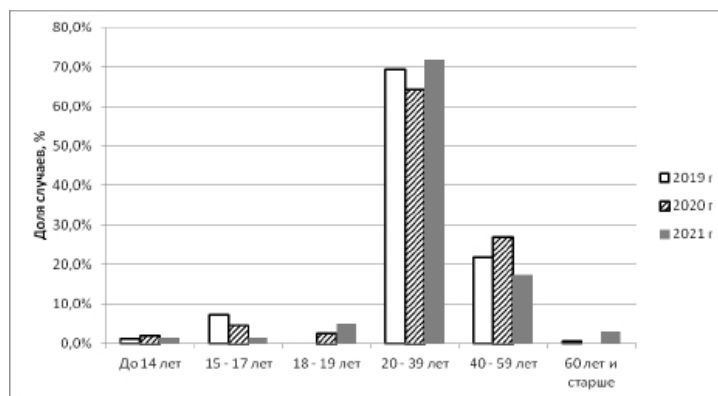


Рис. 4. Возрастная структура впервые выявленных случаев психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением наркотически действующих веществ, в Курской области в 2019 – 2021 гг.

ществ не происходит длительно, и психические и соматические отклонения также длительно не развиваются и не выявляются. В связи с этим такой тип наркотизации получил название «донозологического» [1; 9]. Таким образом, есть все основания предполагать, что истинные масштабы злоупотребления наркотически действующими веществами и проблемного приема алкоголя в регионе на фоне пандемии возрастают, но преобладающий тип употребления психоактивных веществ делает эту проблему латентной для медицинских служб. В такой ситуации существенного роста числа диагностированных случаев наркологической патологии следует ожидать в течение нескольких лет. Для своевременной диагностики наркологических расстройств у лиц, допускающих эпизодическое употребление психоактивных веществ, необходимо развивать практику лабораторных обследований, в том числе и в рамках профилактических медицинских осмотров, внедрять методики молекулярно-генетической диагностики. При этом целью таких обследований следует сделать максимальное вовлечение выявленных потребителей в раннее и превентивное лечение, мероприятия вторичной профилактики и социально-психологической реабилитации, а к наложению профессиональных и юридических ограничений подходить строго адресно с учетом рода занятий пациента и результатов комплексной оценки психического и соматического статуса.

Литературные данные указывают на максимальную подверженность латентным типам злоупотребления психоактивными веществами лиц в возрасте 20 – 30 лет [12]. Анализируя изменения возрастной структуры новых случаев наркопатологии, мы видим рост доли лиц 20 – 39 лет в структуре впервые выявленных больных в 2021 г. Исходя из этого, можно предположить, что именно в возрастной категории 20 – 39 лет происходит реальный рост всех типов злоупотребления алкоголем и наркотически действующими

веществами. Важно отметить, что с 2015 по 2019 гг. в регионе нами фиксировалось снижение доли молодежи в структуре впервые выявленных случаев всех социально обусловленных заболеваний, и это приводилось как доказательство эффективности созданной межведомственной системы профилактической работы. Смена этого тренда «новым омоложением» контингента наркологических больных в 2021 г. свидетельствует о том, что пандемия и сопутствующие ей социальные явления требуют пересмотра подходов к превентивной деятельности, и в первую очередь – среди студентов и работающей молодежи. В разработке новых программ предстоит учесть неизбежную необходимость интеграции профилактической работы в программы дистанционного обучения, развитие практик психологической помощи посредством телекоммуникационных технологий и повышение наркологической настороженности при проведении медицинских осмотров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2020 – 2021 г.г. в Курской области прекратилось статистически значимое снижение показателей первичной заболеваемости наркологическими расстройствами, в сельской местности проявилась тенденция к росту злоупотребления наркотически действующими веществами, а также выявился тренд роста злоупотребления психоактивными веществами населения в возрасте 20 – 39 лет. Сложившаяся ситуация требует пересмотра подходов к осуществлению профилактической работы со студентами и работающей молодежью, а указания на распространение латентных форм наркопотребления – повышения наркологической настороженности при проведении профилактических медицинских осмотров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киржанова В. В. Наркоситуация в Российской Федерации в свете реализации государ-

ственной антинаркотической политики. Вопросы наркологии. 2021;10(205):5-37.

2. Разводовский Ю. Е. Влияние повышения цен на водку на уровень потребления алкоголя в России и Беларуси. Наркология. 2019;10(18): 46-51.

3. Тимошилов В. И., Ластовецкий А. Г. Состояние проблемы наркологических расстройств в Курской области и сопредельных территориях в 2014-2019 годах. Innova. 2021;(22):33-37.

4. Серафимович И. В., Баранова Ю. Г., Иванова Е. А. Особенности социально-психологических барьеров педагогов в отношении дистанционного формата работы в условиях пандемии коронавируса. Социальное и профессиональное становление личности в эпоху больших вызовов: междисциплинарный дискурс: сборник статей всероссийской конференции с международным участием. Ярославль, 2021:124-130.

5. Norström T., Rossow I. Alcohol consumption as a risk factor for suicidal behavior: a systematic review of associations at the individual and at the population level. Arch Suicide Res. 2016;20:489-506. – doi:10.1080/13811118.2016.1158678.

6. Дайджест исследований в клинической психологии и психотерапии. Консультативная психология и психотерапия. 2020;2(28):190-196.

7. Тимошилов В. И., Ластовецкий А. Г. Профилактика злоупотребления наркотически действующими веществами среди школьников. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;3(27):273-276.

8. Горнов В. А. Влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на наркоситуацию (региональный срез на примере Рязанской области). Социосфера. 2021;4:96-100.

9. Ермякина Н. А. О влиянии пандемии COVID-19 на развитие наркоситуации в мире. Противодействие наркоугрозе на современном этапе: правовой и социально-гуманитарный аспекты: Материалы Международного научно-практического семинара. Красноярск; 2021: 96-99.

10. Моисеев Н. А., Новоселов Н. Г. О некоторых криминогенных факторах, оказавших влияние на наркоситуацию в Белгородской области в 2020 году. Проблемы правоохранительной деятельности. 2021;4:6-11.

11. Ластовецкий А. Г., Тимошилов В. И. Межведомственное регулирование профилактики наркомании: научные основы и практическая реализация. Социальные аспекты здоровья населения. 2019;6(65):7.

12. Горнов В. А., Фролова Н. А. Правовые меры и социологический мониторинг в контексте управления антинаркотической деятельностью. Юридическая наука. 2017;6:51–56.

REFERENCES

1. Kirzhanova V. V. The drug situation in the Russian Federation in the implementation of the state anti-drug policy. Questions of narcology. 2021;10(205):5-37.

2. Razvodovsky Yu. E. Rising prices for vodka at the level of alcohol consumption in Russia and Belarus. Narcology. 2019;10(18):46-51. (In Russ.).

3. Timoshilov V. I., Lastovetsky A. G. The state of the problem of narcological pathology in the Kursk region and adjacent territories in 2014-2019 Innova. 2021; 1(22):33-37. (In Russ.).

5. Norström T., Rossow I. Alcohol consumption as a risk factor for suicidal behavior: a systematic review of associations at the individual and at the population level Arch Suicide Res. 2016;20:489-506. doi:10.1080/13811118.2016.1158678.

4. Serafimovich I. V., Baranova Yu. G., Ivanova E. A. Features of socio-psychological barriers of teachers in connection with the remote format of work in the context of the coronavirus pandemic Social and professional development of the individual in an era of great challenges: interdiscursive discourse: a collection of articles of the All-Russian Conference with International Participation. Yaroslavl. 2021;124-130. (In Russ.).

6. Digest of research in clinical psychology and psychotherapy. Counseling psychology and psychotherapy. 2020;2(28):190-196. (In Russ.).

7. Timoshilov V. I., Lastovetsky A. G. Prevention of abuse of narcotic active substances among schoolchildren. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019;3(27):273-276. (In Russ.).

8. Gornov V. A. The impact of the pandemic of a new coronavirus infection on the drug situation (regional cross-section on the example of the Ryazan region). Sociosphere. 2021;4:96-100. (In Russ.).

9. Ermyakina N. A. On the impact of the COVID-19 pandemic on the development of the drug situation in the world. Countering the drug threat at the present stage: legal, social and humanitarian aspects: Proceedings of the International Scientific and Practical Seminar. Krasnoyarsk, 2021;96-99. (In Russ.).

10. Moiseev N. A., Novoselov N. G. About some criminogenic diseases that influenced the drug situation in the Belgorod region in 2020. Problems of cardiac activity. 2021;4:6-11. (In Russ.).

11. Lastovetsky A. G., Timoshilov V. I. Interdepartmental regulation of drug addiction prevention: scientific basis and practical implementation. Social aspects of public health. 2019;6(65):7. (In Russ.).

12. Gornov V. A., Frolova N. A. Legal measures and sociological monitoring in the field of anti-drug activity management. Legal Science. 2017;6:51–56. (In Russ.).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ КОМПАРТМЕНТ-СИНДРОМА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗАКРЫТОГО БЛОКИРУЕМОГО ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

Тихоненко А. А. (мл), Ткач А. В., Тихоненко А. А., Мальченко А. Г., Москаленко А. А.

Кафедра травматологии и ортопедии, Институт «Медицинская академия» имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Тихоненко Андрей Александрович, кафедра травматологии и ортопедии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия, e-mail: tihonenckoand@yandex.ru

For correspondence: Andrei Al. Tihonenko, department of Traumatology and Orthopedics. Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: tihonenckoand@yandex.ru

Information about authors:

Tihonenko A. A., <https://orcid.org/0000-0003-4020-3593>

Tkach A. V., <http://orcid.org/0000-0002-1209-4388>

Tihonenko A. A., <http://orcid.org/0000-0003-3080-6382>

Malchenko A. G., <http://orcid.org/0000-0003-0747-0956>

Moskalenko A. A., <http://orcid.org/0000-0002-2955-8708>

РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее значимых методов остеосинтеза большеберцовой кости является выполнение закрытого блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза. Но наряду с неоспоримыми преимуществами данного метода, есть ряд осложнений. Нами рассмотрен местный гипертензионный ишемический синдром (МГИС). Он характеризуется повышением подфасциального давления (ПФД) в закрытых костно-фиброзных футлярах голени, что приводит к патологическим изменениям в тканях и в итоге к нарушению регенерации костной ткани. Диагностируется компартмент-синдром клиническим методом оценки постоперационного состояния больного и инструментальными методом при помощи серийно выпускаемой мониторинговой системой интратрулярного давления фирмы Stryker, Pulselessness. Мы проанализировали результаты лечения 119 пациентов и выяснили, что у 62 пациентов был диагностирован компартмент-синдром, исследование которого проводилось в несколько этапов. Нами также предложена процедура полужакрытой профилактической фасциотомии. Результаты проведения которого показали нам снижение частоты возникновения компартмент-синдрома.

Ключевые слова: компартмент-синдром, подфасциальное давление, полужакрытая фасциотомия.

METHODS OF PREVENTION OF A COMPARTMENT SYNDROME IN CLOSED LOCK- ABLE INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS OF TIBIA

Tihonenko An. Al. (jr), Tkach A. V., Tihonenko Al. An., Malchenko A. G., Moskalenko A. A.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Compartment syndrome is a frequent complication in the performing a closed lockable intramedullary osteosynthesis of the tibia. Compartment syndrome is a condition caused by increasing of intracase pressure in closed cases of the shin. This condition leads for futher complications. Compartment syndrome is diagnosed by a clinical method for assessing the postoperative condition of the patient and the limb. We should also apply instrumental methods using a commercially available monitoring system for intracase pressure from Stryker, Pulselessness. We analyzed the results of treatment of 119 patients and found that 62 patients were diagnosed with compartment syndrome, the study was carried out in several stages. We want to purpose a method, that will decrease developing of compartment syndrom. That is called half-opened fasciotomy. Based on this, we intend to propose prophylactic fasciotomies, which have shown good results in preventing the compartment syndrome.

Key words: compartment-syndome, intracase pressure, fasciotomy.

Закрытый блокируемый остеосинтез большеберцовой кости (БИОС) является наиболее оптимальными методом лечения переломов различного генеза. Он позволяет в кратчайшие сроки вертикализировать пациента и в значительной степени ускоряет регенеративный процесс. Ос-

новным осложнением, влияющим на исход лечения является местный гипертензионный ишемический синдром (МГИС).

При комбинированных травмах шанс развития компартмент-синдрома возрастает, до 100% – при электротравмах [1].

Также МГИС отрицательно влияет на исход лечения и чаще всего компартмент-синдром развивается в футлярах голени. На стадии обратимых изменений симптомокомплекс компартмент-синдрома не обращает на себя внимания врача, хотя имеет специальный код в МКБ-10 – T79.6. Описывается как «отечность конечности, сливные пузыри, эпидермальные струпы» [2].

Исследования стандартными клиническими методами не дают полной картины постановки диагноза, так как наиболее специфичны они в стадии необратимых изменений [3]. Оптимальным методом является использование аппарата Stryker. Использование рентгенконтрастирования сосудов и компьютерная томография с контрастным усилением имеют высокий риск осложнений, потому не являются оптимальными для постановки диагноза [4].

В обзоре современной литературы по данной тематике мы не нашли методов, проходящих по всем критериям - специфичность, простота, неинвазивность, безопасность, экспресс-диагностика и используемых как для профилактики, так и для лечения МГИС [4].

Известно, что главными причинами развития МГИС являются ишемия, усиленная стойким вазоспазмом, сменяющейся атонией сосудов, и снижение толерантности нервов к гипоксии, что и определяет разную реакцию мышц на ишемический процесс на этапе нарушения метаболизма. МГИС в течении 4 часов приводит к развитию рубцово-фиброзного перерождения мягких тканей конечностей [5].

Существует несколько теорий развития МГИС, но наиболее актуальной считается артериовенозная градиентная теория F. Matsen – за счет повышения давления в футляре возникает разница между артериальным и венозным давлением исследуемого сегмента, что ведет к нарушению кровоснабжения [6; 12].

Таким образом, МГИС можно охарактеризовать как состояние, когда повышение подфасциального давления в ограниченном костно-фасциальном пространстве резко ухудшает перфузию мышц, приводит к ишемии, некрозу и формирует стойкие контрактуры [7].

В клинической картине МГИС выделяют следующие синдромы: pain syndrome (боль), paraesthesia (парестезия), passive stretch (пассивное растяжение – выраженная боль, появляющаяся при натяжении мышц), pressure (давление) [8].

Основным клиническим симптомом компартмент-синдрома можно считать прогрессирующую, усиливающуюся со временем боль, которая превышает уровень характерный для травмы без осложнений. Параллельно развивается отек в промежутке от нескольких часов до трёх суток,

локально проявляется болезненность и выраженное напряжение вовлеченных мышц, развивается парестезия с последующим переходом в гиперестезию, гипостезию, анестезию [9].

В 1991 году С. С. Страфун предложил классифицировать МГИС следующим образом по степеням: легкая степень – температура кожи сегмента в пределах нормы, пульсация на магистральных артериях определяется, гипостезия пальцев, ПФД составляет 30 – 40 мм рт. ст.; средняя степень – температура кожи снижена, пульсация определяется, но ослаблена, анестезия пальцев, ПФД – 60-80 мм.рт.ст.; тяжелая степень – пульсация магистральной артерии не определяется, анестезия пальцев, ПФД выше 80 мм.рт.ст. [10]. Диагностика компартмент-синдрома проводится с кластридиальным миозитом, некластридиальным миозитом, тромбозами артерий, повреждениями сосудов и нервов [11].

Задачи исследования были следующие: разработать диагностические, профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предупреждение развития МГИС при проведении закрытой репозиции с БИОС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы показатели 119 пациентов с диафизарными переломами большеберцовой кости, которым проводили БИОС в ортопедо-травматологическом отделении ГБУЗ РК Клиническая «БСМП» №6 г. Симферополь». Применялись имплантанты ChM (96 пациентов – 87,10%), в 14 случаях (11,83%) аппаратные системы Александра Ивановича Блискунова (АБАС), в 1 случае (1,07%) металлоконструкция Stryker с 1992 по 2022 гг.

Фасциотомия голени при проведении металлоостеосинтеза выполнялась в 35 случаях (29%), в 84 случаях (71%) остеосинтез выполнялся по классической технологии. Фасциотомия может быть проведена тремя способами – открыто, полуоткрыто и закрыто. Открытая фасциотомия в наших случаях не проводилась, поскольку данный метод является не профилактическим, а лечебным и применяется лишь при наличии местного гипертензионного ишемического синдрома средней и тяжелой степени, и может влиять на технологию БИОС.

Рассечение проводилось двумя способами полузакрыто и закрыто. Полузакрытая технология фасциотомии проводилась в переднем и передне-латеральном футлярах голени из технологического отверстия для имплантации интрамедуллярного фиксатора. Декомпрессия заднего поверхностного и глубокого футляров проводилась закрыто.

Технология металлоостеосинтеза большеберцовой кости проводилась по рекомендациям разработчиков метода. Декомпрессия костно-фасци-

альных футляров голени выполнялась их хирургических доступов, необходимых для имплантации блокируемых стержней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 62 пациентов был диагностирован МГИС в послеоперационном периоде. Во всех случаях степень тяжести оценивалась как легкая. Ни в одном из клинических случаев наблюдений не была диагностирована ни средняя ни тяжелая степень тяжести местного гипертензионного ишемического синдрома. В 29 случаях диагноз подтверждался исследованием ПФД серийным прибором Stryker. Исследование проводилось в несколько этапов.

Первый этап – перед началом оперативного вмешательства.

Второй – после обработки технологического канала в кости для имплантации интрамедуллярного фиксатора. На данном этапе не обязательным условием была расточка костномозговой полости.

Третий этап – после имплантации внутрикостного фиксатора.

Четвертый – после завершения оперативного лечения, ушивания кожных ран. Пятое исследование (по показаниям) – через сутки после оперативного вмешательства. Исследования проводились с помощью «классической» технологии применения БИОС. В данном случае исключалась превентивная мера - фасциотомия футляров.

Были получены следующие данные, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

Данные подфасциального давления (мм рт. ст.) при имплантации БИОС

Вид исследования	Футляры голени			
	Передне-латеральный	Латеральный	Задний поверхностный	Задний глубокий
До имплантации фиксатора	7±0,4	6±0,2	7±0,2	6±0,2
После обработки канала для имплантации фиксатора	9±0,4	9±0,6	7±0,2	7±0,3
После имплантации фиксатора	17±0,4	15±0,6	7±0,3	7±0,3
Завершение операции	18±0,2	17±0,4	8±0,4	8±0,5
Через 24 ч после имплантации фиксатора	21±0,6	22±0,7	11±0,2	12±0,4

Анализируя полученные данные, можно отметить, что при применении стандартной технологии имплантации отмечается повышение подфасциального давления в футлярах голени.

Применение предложенной методики позволило нам в раннем послеоперационном периоде избежать осложнений, приводящих к МГИС во всех клинических случаях. Полученные результаты позволяют рекомендовать закрытую фасциотомию при проведении БИОС при переломах большеберцовой кости [12].

Данная техника хирургического вмешательства позволяет провести декомпрессию задних футляров, однако, необходима точная верификация фасциального футляра и наличие специального инструментария (фасциотом) с целью обеспечения адекватной декомпрессии. Следует отметить, что по полученным данным ПФД (табл. 1), декомпрессия заднего глубокого и поверхностного фасциального футляра не является обязательной, а передне-латерального и латерального – обязательна.

При проведении фасциотомии футляров голени при проведении БИОС большеберцовой кости мы получили данные, приведенные в таблице 2.

Ни в одном из случаев мы не наблюдали клиническую картину компартмент-синдрома.

До имплантации интрамедуллярного фиксатора показатели подфасциального давления были сопоставимы с контрольной группой, то есть 6–7 мм рт. ст. После формирования канала для имплантации интрамедуллярного фиксатора, уровень тканевого давления аналогично не имел большой разницы в исследуемых группах (7 мм рт. ст. - 9 мм рт. ст.).

При имплантации фиксатора, выявлены различия при сравнении с контрольной группой. В передне-латеральном - в среднем ПФД соответствовала 12±0,4 мм рт. ст. в отличии от 18±0,5 мм рт. ст. в контрольной группе. В латеральном футляре голени уровень ПФД составлял 10±0,7 мм рт. ст., и по сравнению с контрольной группой (15±0,5 мм рт. ст.). После 24 часов во всех случаях отмечался подъём ПФД. Уровень болевого синдрома не был выражен. ПФД соответствовала нормальным показателям. Клинические проявления МГИС не отмечались ни в одном из случаев. Степень повышения ПФД была так же в границах нормы: передне-латеральный футляр 13±0,6 (21±0,7) мм

Таблица 2

Данные подфасциального давления (мм рт. ст.) при имплантации БИОС с применением декомпрессии футляров

Виды исследований	Футляры голени			
	передне-латеральный	латеральный	задний поверхностный	Задний глубокий
До имплантации фиксатора	7±0,2	6±0,4	7±0,2	6±0,3
После обработки канала для имплантации фиксатора	9±0,6	9±0,7	7±0,3	7±0,4
После имплантации фиксатора	12±0,4	11±0,3	7±0,4	7±0,4
Завершение операции	12±0,2	11±0,2	8±0,1	8±0,3
Через 24 ч после имплантации фиксатора	13±0,5	13±0,6	9±0,4	10±0,4

рт. ст., латеральный футляр 13±0,7 (22±0,8) мм рт. ст., задний поверхностный футляр 9±0, (11±0,3) мм рт. ст., задний глубокий футляр 10±0,2 (12±0,3) мм. рт.ст. [12]. Полученные результаты дают нам право сделать вывод об эффективности данной методики профилактики компартмент-синдрома при установке БИОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволили сделать выводы об эффективной профилактике МГИС закрытым методом. Основным методом диагностики МГИС на сегодняшний день является использование прибора для измерения ПФД фирмы Stryker. При проведении БИОС в 93,7% наиболее часто страдают переднелатеральный и латеральные футляры голени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Н. Л., Калашников А. В., Шмагои В. Л. Важные аспекты в лечении нарушений консолидации переломов диафиза большеберцовой кости. Травма. 2014;15(5):9–14. doi:10.22141/1608-1706.5.15.2014.81740

2. Анкин Н. Л., Шмагои В. Л. Значение патогенетического подхода и объем реостеосинтеза в лечении нарушений консолидации пере-

ломов костей голени. Травма. 2015;16(2):62–66. doi:10.22141/1608-1706.2.16.2015.80262.

3. Анкин Н. Л., Петрюк Т. Л. Предоперационная подготовка пациентов Травма. 2022;17(4):66–69. doi:10.22141/1608-1706.4.17.2016.77492

4. Strafun S., V. Gayovich, O. Gayko, O. Strafun. Method of fasciotomy of bone-fascial cases in compartment syndrome as a result of gunshot polystructural injuries of limb. 2015. doi:10.32751/2310-4910-2020-27-60

5. Harvey E., Sanders D., Shuler M., Lawendy A., Cole A., AlQahtani S. and Schmidt, A. What's New in Acute Compartment Syndrome?. Journal of Orthopaedic Trauma. 2012;26(12):699-702. doi:10.1097/BOT.0b013e31826df980.

6. Frederick A. Matsen III. Compartmental Syndromes. Hospital Practice. 1980; 15:(2):113-117. doi:10.1080/21548331.1980.11946559.

7. Pearse M. and Nanchahal J. Acute compartment syndrome: reducing the risk. Clinical Risk. 2008;14(3):114-118. doi:10.1258/cr.2008.080019.

8. Страфун С. С., Ткач А. В., Салий А. П. Риск местного гипертензионного ишемического синдрома в травматологии. Травма. 2014;15(3):5–10. doi:10.22141/1608-1706.3.15.2014.81418.

9. Страфун С. С. Восстановление функции стопы у пациентов с ишемической контрактурой и повреждением периферических нервов нижней конечностей. Травма. 2013;14(6):83–89. doi:10.22141/1608-1706.6.14.2013.87833.

10. Страфун С. С. Рецидив контрактуры Дюпюитрена и факторы, влияющие на контрактуру при оперативном методе лечения Травма. 2013;14(6):109–113. doi:10.22141/1608-1706.6.14.2013.87839.

11. Патент РФ на изобретение № RU 2640790 С2. Оpubл. 21.03.2016. Ткач А. В., Плоткин А. В., Страфун С. С., Ткач Т. В. Способ проведения блокируемого интрамедуллярного остеосин-

теза Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39258757>. Ссылка активна на 01.06.2022.

REFERENCES

1. Ankin M., Kalashnikov, A., & Shmagoi, V. Important Aspects in the Treatment of Tibial Shaft Fractures Malunions. *Trauma*. 2014;15(5):9–14. doi:10.22141/1608-1706.5.15.2014.81740.
2. Ankin M., Shmahoi V. Significance of the Pathogenetic Approach and Volume of Reosteosynthesis in the Treatment for Disorders of Tibial Shaft Fractures Healing. *Trauma*. 2015;16(2):62–66. doi:10.22141/1608-1706.2.16.2015.80262.
3. Ankin, M., Petryk, T., Ladyka, V., Roienko V. Preoperative Incidence of Lower Extremity Venous Thrombosis in Patients with Femoral Neck Fractures. *Trauma*. 2022;17(4):66–69. doi:10.22141/1608-1706.4.17.2016.77492
4. S. Strafun., V. Gayovich, O. Gayko, O. Strafun. Method of fasciotomy of bone-fascial cases in compartment syndrome as a result of gunshot polystructural injuries of limb 2015. doi:10.32751/2310-4910-2020-27-60.
5. Harvey, E., Sanders, D., Shuler, M., Lawendy, A., Cole, A., AlQahtani, S. and Schmidt, A. What's New in Acute Compartment Syndrome?. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2012;26(12):699-702. doi:10.1097/BOT.0b013e31826df980.
6. Frederick A. Matsen III. Compartmental Syndromes. *Hospital Practice*. 1980; 15:(2):113-117. doi:10.1080/21548331.1980.11946559.
7. Pearse M. and Nanchahal J. Acute compartment syndrome: reducing the risk. *Clinical Risk*. 2008;14(3):114-118. doi:10.1258/cr.2008.080019.
8. Strafun, S., Tkach, A., Strafun, A., Saliy, A. The Risk of Local Hypertensive Ischemic Syndrome in Trauma. *Trauma*. 2014;15(3):5–10. doi:10.22141/1608-1706.3.15.2014.81418.
9. Strafun S., Gayovych V., Dolgopolov, O. Foot Function Recovery in Patients with Ischemic Contracture and Damaged Low Extremity Peripheral Nerves. *Trauma*. 2013;14(6):83–89. doi:10.22141/1608-1706.6.14.2013.87833.
10. Strafun S., Urovsky, O. Dupuytren's Contracture Relapse and Factors Affecting it When Applying Operational Method of Treatment. *Trauma*. 2013;14(6):109–113. doi:10.22141/1608-1706.6.14.2013.87839.
11. Tkach A. V., Plotkin A.V., Strafun S. S., Tkach T. V., inventors; Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU. Method for blocked intramedullary osteosynthesis. Patent RU 2640790. Publ. March 21, 2016

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЗОМЕПРАЗОЛА В ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Чернуха С. Н., Вильцанюк И. А.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чернуха Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: chernik1975@list.ru

For correspondence: Chernuha Sergey Nikolayevich, PhD, department of internal medicine propedeutics, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: chernik1975@list.ru

Information about authors:

Чернуха С. Н., <https://orcid.org/0000-0001-7035-2923>

Вильцанюк И. А., <https://orcid.org/0000-0002-8162-4549>

РЕЗЮМЕ

Для проведения сравнительной оценки результатов эрадикации и оценки побочных эффектов четырехкомпонентной сопутствующей антихеликобактерной терапии без висмута на основе эзомепразола или пантопразола в качестве терапии первой линии были обследованы 132 пациента. Диагноз кислотозависимого заболевания, ассоциированного с *H. pylori*, верифицировался в амбулаторных условиях при помощи клинико-лабораторного и эндоскопического исследования. Наличие инфекции *H. pylori* констатировали с помощью быстрого уреазного экспресс-теста, а также морфологического и иммунологического исследования. Все пациенты были поделены на контрольную и основную группы. В основную группу вошли 68 пациентов, которые получали четырехкомпонентную сопутствующую терапию без коллоидного висмута с использованием эзомепразола, амоксициллина, метронидазол и кларитромицин, а в контрольную группу 64 пациента получавших аналогичную антимикробную схему, но в качестве кислотосупрессии был назначен пантопразол. При оценке эрадикационной эффективности четырехкомпонентной сопутствующей безвисмутовой схемы было выявлено, что в основной группе этот показатель составил 91,2%, что превышает результат, полученный при лечении эрадикационной схемой в контрольной группе (82,8%). Сопутствующая четырехкомпонентная безвисмутовая терапия позволяет обеспечить высокий процент эрадикации в качестве схемы первой линии как за счет комбинации антимикробных препаратов, так и за счет эффективного подавления желудочной кислотности эзомепразол, а также позволяет избежать большого количества побочных эффектов.

Ключевые слова: ингибитор протонной помпы, антихеликобактерная терапия, эрадикация, антимикробная резистентность.

ADVANTAGE OF ESOMEPRASOLE USING IN THE FIRST-LINE ERADICATION THERAPY

Chernukha S. N., Viltzaniuk I. A.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Were examined 132 patients for a comparative evaluation of the results of eradication and side effects of four-component concomitant bismuth-free antihelicobacter therapy based on esomeprazole or pantoprazole as first-line therapy. The diagnosis of acid-dependent gastroduodenal disease associated with *H. pylori* was verified on an outpatient basis using clinical laboratory and endoscopic examination. The presence of *H. pylori* infection was established using a rapid urease rapid test, as well as morphological and immunological studies. All patients were divided into control and main groups. The main group included 68 patients who received four-component concomitant therapy without colloidal bismuth using esomeprazole, amoxicillin, metronidazole and clarithromycin, and the control group included 64 patients who received a similar antimicrobial regimen, but pantoprazole was prescribed as acid suppression. When assessing the eradication effectiveness of the four-component concomitant non-bismuth scheme, it was revealed, that in the main group this indicator was 91.2%, which exceeds the result obtained during the treatment with the eradication scheme in the control group (82.8%). Concomitant four-component bismuth-free therapy makes it possible to provide a high percentage of eradication as a first-line regimen both due to a combination of antimicrobial drugs and due to the effective suppression of gastric acidity of esomeprazole, as well as to avoid a large number of side effects.

Key words: proton pump inhibitor, antihelicobacter therapy, eradication, antimicrobial resistance.

Широкая распространенность хеликобактерной инфекции во всем мире делает ее важной проблемой общественного здравоохранения. По некоторым данным, в зависимости от региона и

этнической принадлежности, эти показатели варьируют от 45,2 до 84,2% [1; 2] и требуют внимательного изучения причин развития, способов профилактики и антимикробного лечения паци-

ентов, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Существуют неопровержимые доказательства роли этого возбудителя в развитии пептических язв и хронических гастритов, атрофии и кишечной метаплазии, аденокарцином и лимфом желудка, которые приводят к инвалидизации лиц трудоспособного возраста [3; 4]. Таким образом, успешная антихеликобактерная терапия не только способна снижать частоту рецидивов эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, но и предотвращает возникновение и развитие злокачественных новообразований желудка [5; 6]. Современные рекомендации и консенсусы по лечению кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, в качестве схемы первой линии предлагают четырехкомпонентную терапию без висмута, которая представляет собой схемы, включающие ингибитор протонной помпы (ИПП) и три антибиотика: кларитромицин, амоксициллин и метронидазол или тинидазол. Существует два типа четырехкомпонентной терапии без висмута: последовательная терапия, при которой последовательно назначаются три антибиотика: амоксициллин в течение 5 дней, затем его заменяют кларитромицином и метронидазолом еще на 5 дней, а также сопутствующая терапия, при которой все три антибиотика назначаются одновременно. Примечательно, что как последовательные, так и сопутствующие схемы разработаны в первую очередь для преодоления проблемы резистентности к кларитромицину. Однако, терапевтическая эффективность этих режимов, в частности их эффективность у пациентов со штаммами *H. pylori*, устойчивыми к антибиотикам, обсуждается. При наличии резистентности к кларитромицину и/или метронидазолу длительность схемы не влияет на процент успешной эрадикации, а риски развития побочных эффектов приводят к прерыванию протокола и снижают процент успешного лечения.

Любой ИПП, входящий в схемы антихеликобактерной терапии (АХТ), назначают пациентам два раза в день в стандартной терапевтической дозировке, поскольку это существенно влияет на уровень эрадикации и экономически не противоречит протоколам обязательного медицинского страхования. Однако, вопрос о том, как влияют различные ИПП и их дозы на результат эрадикации *H. pylori* в безвисмутовой четырехкомпонентной схеме, по-прежнему открыт и является дилеммой для врачей при выборе кислотосупрессивной терапии в схемах антихеликобактерной терапии первой линии. Решением этой проблемы на современном этапе заняты многие исследователи, что делает поиск путей повышения эффективности антимикробной терапии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* актуальным

направлением современной гастроэнтерологии. Все вышеизложенное выявило необходимость в проведении сравнительной оценки результатов эрадикации при использовании четырехкомпонентной сопутствующей антихеликобактерной терапии без висмута на основе эзомепразола или пантопразола в качестве терапии первой линии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли результаты 132 пациентов, с впервые выявленной инфекцией *H. pylori*, в возрасте от 21 до 59 лет, в среднем - $48,9 \pm 5,3$ лет, которые обследовались и лечились в амбулаторных условиях. Все пациенты имели диспепсические жалобы и прошли эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, которое выявило пептические язвы (ПЯ) или хронические гастриты (ХГ). Инфекцию *H. pylori* диагностировали с помощью гистологической оценки образцов биопсии слизистой оболочки желудка и уреазного экспресс-теста, а также проводили определение всего спектра иммуноглобулинов к *H. pylori*. Все пациенты получали 7-дневную четырехкомпонентную терапию без коллоидного висмута: эзомепразол, 40 мг два раза в день, амоксициллин, 1 г два раза в день, метронидазол, 500 мг два раза в день, и кларитромицин, 500 мг два раза в день в течение 7 дней (основная группа, $n = 68$) или пантопразол, 40 мг два раза в день, амоксициллин, 1 г два раза в день, метронидазол, 500 мг два раза в день и кларитромицин, 500 мг два раза в день (контрольная группа, $n = 64$). Выбор пантопразола в контрольной группе был обусловлен тем, что он не вызывает межлекарственных взаимодействий при одновременном введении с целым рядом препаратов (в том числе и кларитромицином), которые метаболизируются с участием CYP2C19 и CYP3A4. Поэтому при необходимости сочетанного применения ИПП и этих медикаментов он рассматривается как препарат выбора. Пациентам с пептическими язвами назначали ИПП или средства для защиты слизистой оболочки на 4–6 недель после 7-дневной квадротерапии, не содержащей коллоидный висмут. Однако, у некоторых пациентов прием ИПП продлевался в течение 8 недель, если симптомы диспепсии полностью не исчезали. При наличии пептических язв проводилось контрольное эндоскопическое обследование с целью оценки динамики заживления язвенного дефекта, у пациентов с хроническими атрофическими и неатрофическими гастритами эндоскопическое исследование не проводилось. Контроль эрадикации проводился не ранее чем через 4 недели после окончания антихеликобактерной терапии и не ранее чем через 2 недели после окончания приема ИПП при помощи теста на определение антигена *H. pylori* в

кале (stool antigen test - SAT). Из исследования исключались пациенты с проведенной эрадикацией *H. pylori* в анамнезе, принимавшие нестероидные противовоспалительные препараты, лечившиеся антибиотиками в течение 3 месяцев до эндоскопии, аллергией на компоненты антихеликобактерной терапии, злокачественными новообразованиями желудка, прервавшими прием препаратов или не проконтролировавшие эрадикацию.

Наблюдение за пациентом проводилось в течение всего периода исследования - контролировали соблюдение режима лечения, выявляли нежелательные явления, также тестировали на наличие *H. pylori* с помощью SAT после полного выполнения протокола лечения. Основной целью и результатом этого исследования была оценка частоты эрадикации в двух группах сравнения. Неэффективность эрадикационной терапии была подтверждена положительным результатом SAT, проведенного после лечения. Выбор однонедельной схемы базировался на данных, согласно которым плохая комплаентность при приеме такой терапии в течении 10-14 дней заключалась в том, что 80% всех лекарств не были доведены до конца из-за побочных эффектов [7; 8]. В нашем исследовании причинами прерывания терапии также

были несоблюдение режима лечения и побочные эффекты. Из статистического анализа были исключены пациенты, которым не удалось провести полное наблюдение или они не следовали протоколу, а также с неизвестным статусом *H. pylori* после терапии. Кроме того, детально оценивались и сравнивались нежелательные явления (боль в животе, запор, диарея, головокружение, головная боль, тошнота/рвота и кожная сыпь).

Статистическую обработку материала (расчет относительных величин, их погрешностей, t-теста) проводили с использованием программ описательной статистики Microsoft Excel при помощи лицензионных пакетов статистического анализа Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 132 человек. Все группы сравнения были однородные по возрасту и полу, что представлено в таблице 1. Среди обследованных было – 75 мужчин (56,8%) и 57 женщины (43,2%) в возрасте от 21 до 59 лет. Средний возраст женщин составил $51,7 \pm 4,9$ лет и был незначительно выше ($p > 0,05$) среднего возраста мужчин, составлявший $44,6 \pm 6,2$ лет.

Таблица 1

Общая характеристика демографических показателей обследованных пациентов

Возраст (годы)	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
21-30	11	14,6	6	10,5	17	12,9
31-40	17	22,7	14	24,6	31	23,5
41-50	32	42,6	19	33,3	51	38,6
51-60	15	20,1	18	31,6	33	25,0
Всего	75	56,8	57	43,2	132	100
Средний возраст $M \pm m$ (годы)	$44,6 \pm 6,2$		$51,7 \pm 4,9$		$48,9 \pm 5,3$	

Длительность заболевания оценивалась не с момента установления диагноза, а со времени возникновения первых клинических симптомов, которые выявляли путём тщательного сбора анамнеза и стандартного опроса. При беседе и прицельной детализации жалоб большинство пациентов указывали на возникновение и существование тех или иных признаков заболевания в течении времени от 3 мес до 5 лет. Среди больных обеих гендерных групп не найдено достоверной разницы при распределении в зависимости от длительности заболевания ($p > 0,05$), что представлено в таблице 2.

Пациенты контрольной группы, которые лечились антихеликобактерной схемой, включавшей

кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и пантопразол отмечали существенное снижение ряда субъективных жалоб в процессе лечения. Применение препарата из группы ингибиторов протонной помпы в комплексе с тремя антими-кробными препаратами привело к исчезновению диспепсических жалоб и боли в эпигастральной области в 93,8% случаев у пациентов контрольной группы. Жалобы исчезли в среднем через $3,89 \pm 0,28$ суток от начала лечения.

Побочные эффекты антихеликобактерной терапии у пациентов контрольной группы возникали во время лечения в 18,75% (12 чел.) случаев. Они характеризовались развитием ряда таких проявлений как: тошнота, снижение аппетита,

Таблица 2

Определение длительности анамнеза заболевания с учетом времени появления субъективных жалоб

Длительность заболевания (годы)	Мужчины (n=75)		Женщины (n=57)		Всего (n=132)	
	абс	%	абс	%	абс	%
До 1 года	37	49,3	21	36,8	58	43,9
1-3	29	38,7	25	43,9	54	40,9
3-5	9	12,0	11	19,3	20	15,2
Средняя длительность М±m (годы)	1,9 ± 1,2		2,4 ± 1,6		2,1±1,4	

диарея или запоры, метеоризм, боль в животе спастического характера. У 2-х человек аллергическая реакция в виде кожной сыпи (у одного больного – на 6-е, а у второго - на 7-е сутки). Побочное действие препаратов, входивших в антихеликобактерную схему контрольной группы были зафиксированы в среднем на $3,5 \pm 0,5$ сутки от начала лечения. В контрольной группе результаты лечения оценили у 62 (96,9%) из 64 человек. В

сроки контроля эрадикации наблюдалась полная клиничко-эндоскопическая ремиссия, отсутствовали жалобы, эрозивно - язвенные дефекты и гиперемия слизистой оболочки желудка. Эрадикационная эффективность однонедельной сопутствующей безвисмутовой антихеликобактерной схемы, включавшей кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и пантопразол, представлена в таблице 3.

Таблица 3

Результаты эрадикации в контрольной группе больных

Нозология	Удачная эрадикация		Неудачная эрадикация		Не контролировали	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЯ	19	76	5	20	1	4
ХГ	34	87,1	4	10,3	1	2,6
Всего	53	82,8	9	14,1	2	3,1

Назначение четырехкомпонентной антихеликобактерной схемы с использованием пантопразола было признано удачным у 53 человек, что составляло подавляющее большинство от количества пациентов контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что однонедельная антихеликобактерная схема с кларитромицином, амоксициллином, метронидазолом и пантопразолом имеет эрадикационную эффективность, которая составляет 82,8%.

В основной группе на фоне антихеликобактерной терапии с использованием эзомепразола заметно снизился ряд субъективных данных. На вторые сутки после назначения схемы у всех больных исчезла диспепсия. Полное исчезновение жалоб на эпигастральную боль отмечалось у пациентов в среднем через $2,57 \pm 0,25$ суток от начала лечения.

Количество пациентов с побочными эффектами, возникшими в результате назначенного лечения составляла 5 человек (7,35%). Структура побочного действия компонентов антихеликобактерной терапии в контрольной группе со-

стояла из: диареи, запоров, метеоризма, болей в животе спастического характера. Эти явления наблюдались в среднем на $4,8 \pm 0,42$ сутки, были умеренными и не требовали отмены антихеликобактерной терапии.

В сроки контроля лечения как у пациентов с пептическими язвами значительных макроскопических признаков воспалительного и язвенно-эрозивного процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружено не было.

Среди 68 человек основной группы эрадикационную эффективность использованной нами схемы удалось проконтролировать у 65 пациентов (95,6%). Лица, которым хеликобактерный статус оценить не удалось, расценивались как такие, у которых эрадикация не состоялась.

Количество больных с удачным и неудачным лечением в зависимости от нозологии иллюстрирует таблица 4.

Как видно из представленных данных, после проведенной антихеликобактерной терапии у 3 (4,4%) пациентов осталась персистенция Hр при отсутствии клиничко - эндоскопических признаков

Результаты эрадикации в основной группе больных

Нозология	Удачная эрадикация		Неудачная эрадикация		Не контролировали	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЯ	30	91,0	2	6,0	1	3,0
ХГ	32	91,4	1	2,9	2	5,7
Всего	62	91,2	3	4,4	3	4,4

заболевания. У 62 человек было констатировано отсутствие микробного агента. Таким образом, эрадикационная эффективность четырехкомпонентной однедельной сопутствующей безвисмутовой схемы, включающей эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол составила 91,2%, что достоверно не превышает ($p > 0,05$) показатель, полученный при лечении эрадикационной схемой в контрольной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Маастрихтскому консенсусу V, сопутствующая терапия в течение 7–14 дней была рекомендована в качестве одного из методов терапии первой линии для эрадикации *H. pylori*. Преимущества удобства и простота применения одноэтапной комбинированной схемы вместо двухэтапной последовательной и гибридной терапии не вызывают сомнения [9; 10]. В разнообразных исследованиях чаще сравнивались различия между ИПП при проведении тройной эрадикационной терапии *H. pylori*, но результаты были спорными даже после нескольких десятилетий накопленного научного и практического опыта [11; 12]. Большинство научных результатов были основаны именно на сравнении стандартной тройной терапии и больше зависели от резистентности штаммов, чем от особенностей кислотосупрессивной эффективности препаратов. Согласно существующим данным, скорость эрадикации *H. pylori* эзомепразолом была лучше, чем у других ИПП при стандартной тройной терапии [13; 14; 15]. Этот результат часто объясняют выраженным эффектом эзомепразола на контроль уровня pH желудка и CYP2C19, влияющим на метаболизм ИПП. Тем не менее, практически не существует исследований, сравнивающих показатели эрадикации между различными видами ИПП при сопутствующей квадротерапии без висмута для лечения *H. pylori* первой линии. В проведенном нами исследовании показатели эрадикации между схемами четырехкомпонентной терапии для лечения *H. pylori* первой линии, не содержащих висмут, с эзомепразолом и пантопразолом достоверно не отличались ($p > 0,05$). Однако, процент успешных случаев излечения от *H. pylori* был несколько выше в группе пациентов,

принимавших в качестве антисекреторного препарата эзомепразол.

В литературе сообщается о гетерогенных результатах прямых сравнений между эзомепразолом и другими ИПП. Wilder-Smith и соавт. сообщили о более эффективном и длительном подавлении кислотности эзомепразолом по сравнению с лансопразолом в стандартной дозе и по сравнению с другими ИПП [16]. Последнее также может объяснить, почему сопутствующая терапия на основе эзомепразола была несколько эффективнее по сравнению с сопутствующей терапией на основе пантопразола в текущем исследовании. Кроме того, всегда необходимо учитывать этническую группу к которой относится пациент, так как известно, что уровень быстрых метаболизаторов CYP2C19 оказался выше в Европе и Северной Америке (56–81%) по сравнению с азиатским населением (27–38%) [17].

Низкоэффективные ИПП, такие как омепразол или лансопразол, могут быть достаточно эффективны для подавления кислотности в азиатской этнической группе, чего не скажешь о европеоидной группе. Кроме того, метронидазол относительно стабилен в желудочном соке с низким pH по сравнению с кларитромицином. Дополнительный метронидазол в четырехкомпонентной терапии по сравнению с тройной терапией может преодолеть влияние более низкой кислотосупрессии на эрадикационную эффективность за счет снижения риска резистентности. Так, Chen и соавт. не сообщили об отсутствии различий между эзомепразолом (20 мг два раза в день) и лансопразолом (30 мг два раза в день) в частоте эрадикации *H. pylori* при 14-дневном четырехкратном лечении висмутом и фуразолидоном [18], другие исследования не показывают значимой разницы в эффективности при сравнении с омепразолом среди пациентов, получающих четырехкомпонентную терапию [19].

Самым простым способом повышения эффективности лечения является продление курса эрадикационной терапии. Однако, попытка увеличить эффективность терапии посредством продления курса до 10–14 дней не дает большой результативности. В настоящее время, по данным некоторых метаанализов, этот шаг обе-

спечивает не более 3-5% преимуществ при потенциально неблагоприятных фармакоэкономических показателях (увеличение стоимости курса лечения). Помимо этого, продление курса лечения способствует росту частоты побочных эффектов, ухудшает комплаенс и значительно повышает вероятность досрочного завершения пациентом протокола лечения.

Одним из перспективных направлений преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину является использование при эрадикационной терапии адекватной желудочной кислотосупрессии. Установлено, что эрадикация оказывается эффективной, независимо от чувствительности *H. pylori* к кларитромицину, если внутрижелудочный pH 6,0 фиксируется на протяжении, как минимум, 18-20 ч в сутки. На успешность эрадикации *H. pylori* влияет внутренняя среда желудка. Так, повышение pH выше 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину. При таких же значениях pH отмечается наибольшая устойчивость (максимальный период полураспада) амоксициллина и кларитромицина, а эрадикация *H. pylori* отмечается практически обязательно, независимо от наличия резистентности к антибактериальным препаратам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенного исследования было выявлено, что эрадикационная эффективность четырехкомпонентной сопутствующей однонедельной безвисмутовой схемы, включающей эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол составила 91,2%, что превышает показатель, полученный при лечении эрадикационной схемой в контрольной группе с использованием пантопразола (82,8%). Сопутствующая четырехкомпонентная безвисмутровая антихеликобактерная терапия позволяет обеспечить высокий процент эрадикации не только за счет комбинации антимикробных препаратов, но и за счет эффективного подавления кислотности двойной дозой эзомепразола в качестве терапии первой линии. Однонедельный прием препаратов значительно усиливает комплаенс и позволяет избежать большого количества побочных эффектов, что значительно увеличивает процент эрадикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Mentis A., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015; 20: 1–7. doi: 10.1111/hel.12250.
2. Correa P., Piazuelo M. B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012; 13:2–9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.
3. Watari J., Chen N., Amenta P. S. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:5461–5473. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5461.
4. Lee Y. C., Chiang T. H., Chou C. K. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150:1113–1114. e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
5. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
6. Sheu B. S., Wu M. S., Chiu C. T. Consensus on the clinical management, screening to treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter*. 2017; 22:e12368. doi: 10.1111/hel.12368.
7. Mori H., Suzuki H. Role of acid suppression in acid-related diseases: proton pump inhibitor and potassium-competitive acid blocker. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019; 25:6–14. doi: 10.5056/jnm18139.
8. Abadi A. T., Ierardi E. Vonoprazan and *Helicobacter pylori* treatment: a lesson from Japan or a limited geographic phenomenon? *Front Pharmacol*. 2019;10:316. doi: 10.3389/fphar.2019.00316.
9. Chuah S. K., Liang C. M., Lee C. H. A randomized control trial comparing 2 levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Medicine*. 2016; 95:e3586. doi: 10.1097/MD.0000000000003586.
10. Yao C. C., Kuo C. M., Hsu C. N. First-line *Helicobacter pylori* eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. *Infect Drug Resist*. 2019; 12:1425–1431. doi: 10.2147/IDR.S194584.
11. Tai W. C., Liang C. M., Lee C. H. Seven-day nonbismuth containing quadruple therapy could achieve a grade “A” success rate for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:623732. doi: 10.1155/2015/623732.

12. Tai W. C., Liang C. M., Kuo C. M. 14-day esomeprazole-and amoxicillin-containing high dose dual therapy achieves high eradication rate in the first line anti-helicobacter pylori treatment in Taiwan: a Prospective Randomized Trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74:1718–1724. doi: 10.1093/jac/dkz046.
13. Tsay F. W., Wu D. C., Yu H. C. A randomized controlled trial shows that both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61. doi: 10.1128/AAC.00140-17.
14. McNicholl A., Linares P., Nyssen O., Calvet X., Gisbert J. Meta analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36:414–425. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
15. Graham D. Y., Lu H., Dore M. P. Relative potency of proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double dose PPI. *Helicobacter.* 2019; 24:e12554. doi: 10.1111/hel.12554.
16. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. Twice daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:1129–1137. doi: 10.1111/apt.12492.
17. Chen L., He J., Wang L. Efficacies of different proton pump inhibitor-based 14-day bismuth–furazolidone quadruple regimens for the initial eradication of *Helicobacter pylori* in the southeast coastal region of China: an open-label, randomized clinical trial. *Clin. Exp. Med.* 2018; 18:569–576. doi: 10.1007/s10238-018-0510-9.
18. Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(177–186):e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
19. Liang C. M., Tai W. C., Hsu P. I. Trend of changes in antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* from 2013 to 2019: a multicentre report from Taiwan. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020; 13:1756284820976990. doi: 10.1177/1756284820976990.
3. Watari J., Chen N., Amenta P. S. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:5461–5473. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5461.
4. Lee Y. C., Chiang T. H., Chou C. K. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016; 150:1113–1114. e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
5. Chey W. D., Leontiadis G. I., Howden C. W., Moss S. F. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112:212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
6. Sheu B. S., Wu M. S., Chiu C. T. Consensus on the clinical management, screening to treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter.* 2017; 22:e12368. doi: 10.1111/hel.12368.
7. Mori H., Suzuki H. Role of acid suppression in acid-related diseases: proton pump inhibitor and potassium-competitive acid blocker. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019; 25:6–14. doi: 10.5056/jnm18139.
8. Abadi A. T., Ierardi E. Vonoprazan and *Helicobacter pylori* treatment: a lesson from Japan or a limited geographic phenomenon? *Front Pharmacol.* 2019; 10:316. doi: 10.3389/fphar.2019.00316.
9. Chuah S. K., Liang C. M., Lee C. H. A randomized control trial comparing 2 levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Medicine.* 2016; 95:e3586. doi: 10.1097/MD.0000000000003586.
10. Yao C. C., Kuo C. M., Hsu C. N. First-line *Helicobacter pylori* eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. *Infect Drug Resist.* 2019; 12:1425–1431. doi: 10.2147/IDR.S194584.
11. Tai W. C., Liang C. M., Lee C. H. Seven-day nonbismuth containing quadruple therapy could achieve a grade “A” success rate for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:623732. doi: 10.1155/2015/623732.
12. Tai W. C., Liang C. M., Kuo C. M. 14-day esomeprazole-and amoxicillin-containing high dose dual therapy achieves high eradication rate in the first line anti-helicobacter pylori treatment in Taiwan: a Prospective Randomized Trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74:1718–1724. doi: 10.1093/jac/dkz046.
13. Tsay F. W., Wu D. C., Yu H. C. A randomized controlled trial shows that both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with moderate antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61. doi: 10.1128/AAC.00140-17.

REFERENCES

1. Mentis A., Lehours P., Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2015; 20: 1–7. doi: 10.1111/hel.12250.
2. Correa P., Piazuelo M. B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012; 13:2–9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.

14. McNicholl A., Linares P., Nyssen O., Calvet X., Gisbert J. Meta analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36:414–425. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
15. Graham D. Y., Lu H., Dore M. P. Relative potency of proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double dose PPI. *Helicobacter.* 2019; 24:e12554. doi: 10.1111/hel.12554.
16. Sahara S., Sugimoto M., Uotani T. Twice daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:1129–1137. doi: 10.1111/apt.12492.
17. Chen L., He J., Wang L. Efficacies of different proton pump inhibitor-based 14- day bismuth–furazolidone quadruple regimens for the initial eradication of *Helicobacter pylori* in the southeast coastal region of China: an open-label, randomized clinical trial. *Clin. Exp. Med.* 2018; 18:569–576. doi: 10.1007/s10238-018-0510-9.
18. Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(177–186):e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.028.
19. Liang C. M., Tai W. C., Hsu P. I. Trend of changes in antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* from 2013 to 2019: a multicentre report from Taiwan. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020; 13:1756284820976990. doi: 10.1177/1756284820976990.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ TLR4 НА ГРАНУЛОЦИТАХ И КЛЕТКАХ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ

Яцков И. А.¹, Белоглазов В. А.¹, Сафронюк С. Л.², Шадуро Д. В.¹, Голованов А. В.³

¹Кафедра внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Кафедра медицинской и фармацевтической химии, Институт биохимических технологий экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295007, пр. Вернадского 4, Симферополь, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Яцков Игорь Анатольевич, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: egermd@yandex.ru

For correspondence: Igor A. Yatskov, Assistant of Department of Internal Medicine №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: egermd@yandex.ru

Information about authors:

Yatskov I. A., <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Beloglazov V. A., <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Shaduro D. V., <http://orcid.org/0000-0002-3609-792X>

Safronyuk S. L., <http://orcid.org/0000-0002-6276-7755>

Golovanov A. V., <http://orcid.org/0000-0002-2861-9986>

РЕЗЮМЕ

Исследовался уровень экспрессии толл-подобных рецепторов 4 типа (TLR4) на гранулоцитах и клетках моноцитарно-макрофагального ряда в периферической крови у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких. Обследовано 52 пациента с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 50-70 лет, госпитализированных в инфекционное отделение. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа (n = 23) – пациенты с SARS-CoV-2 средней степени тяжести, 2 группа (n = 18) – пациенты с тяжелым течением SARS-CoV-2 и 3 группа (n = 11) – пациенты с летальным исходом заболевания. Также была сформирована контрольная группа (n = 12). Всем пациентам было проведено исследование уровня экспрессии TLR4 на гранулоцитах и клетках моноцитарно-макрофагального ряда в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии. Во всех клинических группах пациентов с SARS-CoV-2, при поступлении на госпитальный этап лечения, выявлено достоверное повышение экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови по сравнению с группой контроля (p<0,001). Полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии TLR4 в реализации механизмов врожденного иммунитета при инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, TLR4, эндотоксин, экспрессия, толл-подобные рецепторы.

TLR4 RECEPTOR EXPRESSION ON GRANULOCYTES AND MONOCYTIC-MACROPHAGE CELLS IN PATIENTS WITH ACUTE SARS-COV-2 LUNG INJURY

Yatskov I. A.¹, Beloglazov V. A.¹, Safronyuk S. L.², Shaduro D. V.¹, Golovanov A. V.³

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Institute of biochemical technologies, ecology and pharmacy of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

SUMMARY

We studied the expression level of toll-like receptor type 4 (TLR4) on granulocytes and monocytic-macrophage cells in peripheral blood of patients with SARS-CoV-2-viral lung disease. Fifty-two patients with PCR-positive SARS-CoV-2 in the age group of 50-70 years who were hospitalized in an infectious disease department were examined. The patients were divided into 3 groups: Group 1 (n = 23) were patients with moderately severe SARS-CoV-2, Group 2 (n = 18) were patients with severe SARS-CoV-2, and Group 3 (n = 11) were patients with fatal disease. A control group (n = 12) was also formed. All patients were examined for the level of TLR4 expression on granulocytes and monocytic-macrophage cells in peripheral blood by flow cytometry. In all clinical groups of patients with SARS-CoV-2, a significant increase in TLR-4 expression on peripheral blood monocytes and granulocytes compared to the control group (p<0.001) was found at admission to the hospital stage of treatment. These data indicate the direct involvement of TLR4 in the implementation of innate immunity mechanisms in SARS-CoV-2 infection.

Key words: SARS-CoV-2, TLR4, endotoxin, expression, toll-like receptors.

Острые инфекции дыхательных путей являются одной из основных проблем общественного здравоохранения и ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Особенно остро данная проблема проявила себя в связи с появлением нового вируса из рода коронавирусов - SARS-CoV-2. Так, пандемия, вызванная вирусом новой коронавирусной инфекции, по состоянию на 4 марта 2022 года привела к смерти более чем 6 миллионов людей по всему миру, при общем количестве случаев заражения равном более 425 миллионам [2]. Течение заболевания сложно прогнозировать, а проблема выбора тактики лечения данных пациентов все еще требует серьезных, углубленных исследований, с целью изучения возможных молекул-агонистов вируса, потенцирующих его патологическое воздействие на клетки организма хозяина.

По данным наших предшествующих исследований, а также некоторых зарубежных публикаций, у пациентов с SARS-CoV-2 в плазме циркулирующей крови обнаруживаются косвенные признаки повышения концентрации липополисахарида грамотрицательной флоры (эндотоксин, ЛПС), являющегося сильным активатором механизмов врожденной иммунной системы [3; 4; 5; 6].

Основное действие ЛПС опосредуется через толл-подобные рецепторы 4-го типа (TLR4) и последующую активацию ядерного фактора-каппа В (NF-κB), что приводит к транскрипции интерлейкина -6 (ИЛ-6) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин) [7]. Также сравнительно недавно появились данные о том, что шиповидный гликопротеин SARS-COV-2 может взаимодействовать с толл-подобными рецепторами, при этом, самое сильное взаимодействие при исследовании *in silico* было обнаружено именно с TLR4 по сравнению с другими подвидами TLR [8]. Sohn и соавт. сообщили, что у пациентов с COVID-19 экспрессия гена TLR4 и его нижележащих сигнальных медиаторов значительно повышена в мононуклеарных клетках периферической крови по сравнению с таковой у здоровых людей [9].

В связи с этим, для того чтобы более детально изучить роль толл-подобных рецепторов в патогенезе новой коронавирусной инфекцией, нами было принято решение изучить экспрессию рецепторов TLR4 на гранулоцитах и клетках моноцитарно-макрофагального ряда у пациентов с острым SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 52 пациента с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких, госпитализированных на 7±2 день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им.

Н.А. Семашко» в 2021 г. Диагноз был поставлен, руководствуясь временными рекомендациями Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции: 1 группа – пациенты с SARS-CoV-2 средней степени тяжести, 2 группа – пациенты с тяжелым течением SARS-CoV-2 и 3 группа – пациенты с летальным исходом заболевания.

Степень тяжести пациента с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021, и версия 11.0 от 07 мая 2021). Всем пациентам было проведено исследование уровня экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа методом проточной цитофлуориметрии.

Уровень экспрессии рецепторов TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови определялся с помощью метода проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (МКА) Anti-Human CD284 (TLR-4), конъюгированных с фикоэритрином (Clone HTA125, eBioscience Inc., USA). Лейкоциты из образцов крови выделялись методом разрушения лизирующим раствором эритроцитов. В стабилизированную цельную кровь вводился лизирующий раствор FACSLyse (BD Bioscience) и инкубировался при температуре 18–22 °С 10–15 минут. Далее раствор центрифугировали, затем осажденные лейкоциты промывали фосфатным буфером FACS CellFix (BD Bioscience) и ресуспендировали. Для определения фенотипа лейкоцитов периферической крови использовались растворы МКА против CD14 – FITC, CD45 – APC, CD3 – AF700, CD16 – PerCP. Согласно рекомендациям фирм-производителей, в пластиковые пробирки вносили 50 мкл суспензии лейкоцитов крови и по 10 мкл указанных конъюгатов МКА, перемешивались, инкубировались при температуре 18–24 °С 30 минут без доступа света, после чего смешивались с фосфатным буфером. Полученные образцы анализировались на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II. Сбор данных и анализ результатов осуществляли в программном обеспечении BD FACSDiva software v6.0. Для образцов регистрировались 30 тысяч клеток, у которых изучали параметры переднего и бокового светорассеяния в линейном масштабе и интенсивность флуоресценции по каналам FL1 и FL2 в четырехразрядном логарифмическом масштабе.

На диаграмме типа «dot-plot» с помощью функции Polygon Gating Region выделялся кластер гранулоцитов. На гистограммах интенсивности флуоресценции по каналам FL1 и FL2 для гранулоцитарного кластера с помощью функции Fit Gauss Peaks, определялся уровень экспрессии TLR-4. Уровень экспрессии TLR-4 моноцитами и гранулоцитами определялся по средней интенсивности их флуоресценции (MFI, mean fluorescence intensity). В качестве контроля, использовали дан-

ные лабораторного обследования 12 относительно здоровых людей, которые по возрасту и половому признаку соответствовали исследуемым группам.

Из 52 случаев SARS-CoV-2 средний возраст составил $58,3 \pm 8,3$ года, из них 18 (34,62%) мужчин и 34 (65,38 %) женщин. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		1 группа (n = 23)	2 группа (n = 18)	3 группа (n = 11)	Контрольная группа (n = 12)
		1	2	3	4
Пол	Муж. абс. (%)	8 (34,78)	6 (33,33)	4 (36,36)	4(33,33)
	Жен. абс. (%)	15 (65,22)	12 (66,67)	7 (63,64)	8 (66,67)
Возраст, годы		59(52;65)	63 (55;69)	64 (58;70)	60 (51;63)
ИМТ, кг/м ²		28,8 (24,2; 31,7)	30,9 (26,6; 31,9)	31,5 (27,3; 33,1)	29,2 (24,5; 31,82)
Температура тела в день взятия биоматериала, °С		37,4 (37,1;38,0)	37,6 (36,8;38,1)	37,4 (36,9;38,2)	36,7 (36,6;36,8)

Примечание: в таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Me (Q1;Q3)) признаки. Достоверных различий по всем показателям между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов средней тяжести, а также от законных представителей пациентов в случаях тяжелого и критического заболевания.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me (Q1; Q3), где Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$, с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна – Уитни проводили по модульному значению уровней оценки достоверности – 95%, 99%, 99,9% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, соответственно). Для сравнения частот

качественных параметров использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Протокол исследования (№ 4) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 15 апреля 2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Исследование уровня экспрессии TLR4 производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2. Как видно из данных, представленных в таблице, во всех группах пациентов с SARS-CoV-2, при поступлении на госпитальный этап лечения, выявлено достоверное повышение экспрессии TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови по сравнению с

группой контроля ($p < 0,001$). Наивысшие показатели экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа зарегистрированы во 2-й и 3-й клинических группах, по сравнению с группой пациентов со

среднетяжёлым течением заболевания ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$). Однако не было выявлено достоверных различий между показателями у пациентов с тяжёлым течением и летальным исходом ($p_{2-3} > 0,05$).

Таблица 2

Экспрессия TLR-4 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови

Признаки	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 18)	3 группа (n = 11)	Контрольная- группа (n = 12)	Значимость различий (p value)
	1	2	3	4	
TLR-4 на гранулоцитах, MFI	2,81 (2,25;2,93)	2,96 (2,43;3,12)	3,15 (2,48;3,37)	2,44 (2,02;2,85)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$ $p_{3-к} < 0,001$
TLR-4 на моноцитах, MFI	2,82 (2,24;2,98)	2,97 (2,56;3,14)	3,04 (2,54;3,18)	1,13 (0,89;1,35)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,121$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$ $p_{3-к} < 0,001$

Примечание: в таблице представлены количественные (Me (Q1;Q3)) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни; $p_{1-к}$ – значимость отличий 1 группы от контрольной; $p_{2-к}$ – значимость отличий 2 группы от контрольной; p_{1-2} – значимость отличий 1 группы от 2-й; MFI - mean fluorescence intensity.

ОБСУЖДЕНИЕ

Толл-подобный рецептор 4-го типа в паре с адаптерным белком MD-2 является основной молекулой, опосредующей взаимодействие липополисахарида грамотрицательной флоры и клеток хозяина. TLR4 экспрессируется в основном на клетках иммунной системы, включая макрофаги, дендритные клетки, моноциты, а также полинуклеары [10]. Активация TLR4 в легких приводит к интенсивному воспалительному ответу с активацией Nod-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) инфламмасом, транскрипционного фактора NF-κB и последующей секрецией провоспалительных цитокинов. По данным исследований, активация TLR4 также была определена как ключевой путь развития острого повреждения легких [11; 12].

В последнее время в литературе стали появляться данные о возможной роли ЛПС в патогенезе острого периода инфекции SARS-CoV-2, которые подтверждаются и нашими предшествующими исследованиями, что аргументирует изучение роли TLR4 в патогенезе новой коронавирусной инфекции [3; 4; 5; 6].

К тому же, TLR 4 может быть непосредственно связан с процессом проникновения вируса COVID-19 в клетку, а также запускать провоспалительный каскад при взаимодействии со спайк-

протеином коронавируса [8]. Также сообщается о повышении экспрессии TLR4 в моноцитах периферической крови у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, по сравнению с таковой у здоровых людей [9]. Aboudounya и Heads предположили, что инфицирование SARS-CoV-2 альвеолярных клеток II типа открывает внеклеточные сайты связывания TLR4 на альвеолярных и бронхиальных эпителиальных клетках [13]. Далее вирус связывает TLR4 на других альвеолярных и бронхиальных эпителиальных клетках через свой спайк-белок, используя его, чтобы увеличить экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), и, затем непосредственно проникнуть в клетку с помощью TLR4. Инфильтрация воспалительных клеток приводит к ап-регуляции TLR4 на клетках легких, и происходит активация TLR4 на воспалительных клетках, которая направлена на MyD88-зависимую острую воспалительную сигнализацию, что еще больше усугубляет ситуацию [13]. Инфицирование и разрушение клеток альвеол приводит к значительному снижению уровня легочного сурфактанта, и возникновению острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Все это в совокупности может привести к неконтролируемой воспалительной реакции и тяжёлому течению заболевания.

Результаты проведенной нами работы согласуются с общей мировой тенденцией. Так, у всех

пациентов, которые участвовали в исследовании уровень экспрессии TLR4 на моноцитах и гранулоцитах периферической крови был значительно выше, чем у группы относительно здоровых лиц. Также тяжесть течения заболевания была ассоциирована с уровнем экспрессии, что также подтверждает вышеизложенные механизмы взаимодействия вируса и TLR4. Однако стоит отметить тот факт, что не было найдено достоверных различий между уровнями экспрессии TLR4 на моноцитах у групп с тяжёлым течением и летальным исходом, что может быть обусловлено влиянием ряда дополнительных факторов на повышение вероятности летального исхода у пациентов с SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с SARS-CoV-2 при поступлении на госпитальный этап лечения выявлено значительное увеличение уровня экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на моноцитах и гранулоцитах периферической крови, по сравнению с группой здоровых людей ($p < 0,001$).
2. Наивысшие показатели экспрессии толл-подобных рецепторов 4-го типа на моноцитах и гранулоцитах периферической крови зарегистрированы у пациентов с тяжёлым течением и летальным исходом SARS-CoV-2-поражения лёгких.
3. Уровень экспрессии TLR4 на гранулоцитах у пациентов с летальным исходом был значительно выше, чем в группах с тяжёлым и среднетяжёлым SARS-CoV-2-поражением лёгких ($p < 0,05$).
4. Достоверных различий по экспрессии TLR4 на моноцитах между пациентами с тяжёлым течением и летальным исходом SARS-CoV-2-поражения лёгких не выявлено ($p > 0,05$).

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Государственного Совета Республики Крым молодым ученым Республики Крым (Постановление Президиума Государственного Совета Республики Крым от 01.02.2022 г. № п 428-2/22) в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Funding. The research was carried out with the support of the grant of the State Council of the Republic of Crimea to young scientists of the Republic of Crimea (Resolution of the Presidium of the State Council of the Republic of Crimea from 01.02.2022 № n 428-2/22) and performed in the

Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of the «V.I. Vernadsky Crimean Federal University».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gottlieb J. Community-acquired respiratory viruses. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:311–317. doi:10.1097/MOT.0000000000000633.
2. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: March 04, 2022.
2. Villar J., Confalonieri M., Pastores S. M., Meduri G. U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. doi:10.1097/CCE.0000000000000111.
3. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D. H., Stiksrud B., Ueland T., Michelsen A. E., Otterdal K., Muller K. E., Lind A., Muller F., Dudman S., Aukrust P., Dyrhol-Riise A. M., Holter J. C., Trøseid M. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med*. 2021;289(4):523–531. doi:10.1111/joim.13178.
4. Яцков И. А., Белоглазов В. А., Климчук А. В., Шадуро Д. В., Дворянчиков Я. В., Зяблицкая Е. Ю., Куницкая Ю. Е., Голованов А. В. Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении легких. *Медицинский альянс*. 2021;9(4):54–61. doi:10.36422/23076348-2021-9-4-54-61.
5. Zaninotto M., Mion M. M., Cosma C., Rinaldi D., Plebani M. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta*. 2020;507:161–163. doi:10.1016/j.cca.2020.04.020.
6. Bowman E. R., Cameron C. M. A., Avery A., Gabriel J., Kettelhut A., Hecker M., Sontich C. U., Tamilselvan B., Nichols C. N., Richardson B., Cartwright M., Funderburg N. T., Cameron M. J. Levels of Soluble CD14 and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 May Be Predictive of Death in Severe Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021;223(5):805–810. doi:10.1093/infdis/jiaa744.
7. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334.

8. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARSCoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(10):2105-2113. doi:10.1002/jmv.25987.
9. Sohn K. M., S. G. Lee, Kim H. J., Cheon S., Jeong H., Lee J., Kim I. S., Silwal P., Kim Y. J., Paik S., Chung C., Park C., Kim Y. S., Jo E. K. COVID-19 patients upregulate toll-like receptor 4-mediated inflammatory signaling that mimics bacterial sepsis. *Journal of Korean Medical Science*, 2020; 35(38):e343. doi:10.3346/jkms.2020.35.e343.
10. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006;124(4):783– 801. doi:10.1016/j.cell.2006.02.015.
11. Imai Y., Kuba K., Neely G. G., Yaghubian-Malhami R., Perkmann T., van Loo G., Ermolaeva M., Veldhuizen R., Leung Y. H., Wang H., Liu H., Sun Y., Pasparakis M., Kopf M., Mech C., Bavari S., Peiris J. S., Slutsky A. S., Akira S., Hultqvist M., Holmdahl R., Nicholls J., Jiang C., Binder C. J., Penninger J. M. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133(2):235–249. doi:10.1016/j.cell.2008.02.043.
12. Qiu Q., Yang Z., Cao F., Yang C., Hardy P., Yan X., Yang S., Xiong W. Activation of NLRP3 inflammasome by lymphocytic microparticles via TLR4 pathway contributes to airway inflammation. *Experimental Cell Research*. 2020;386(2):111737. doi:10.1016/j.yexcr.2019.111737.
13. Aboudounya M. M., Heads R. J. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339. doi:10.1155/2021/8874339.
1. Gottlieb J. Community-acquired respiratory viruses. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:311–317. doi:10.1097/MOT.0000000000000633.
2. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: March 04, 2022.
2. Villar J., Confalonieri M., Pastores S. M., Meduri G. U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0111. doi:10.1097/CCE.0000000000000111.
3. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D. H., Stiksrud B., Ueland T., Michelsen A. E., Otterdal K., Muller K. E., Lind A., Muller F., Dudman S., Aukrust P., Dyrhol-Riise A. M., Holter J. C., Trøseid M. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med*. 2021;289(4):523-531. doi:10.1111/joim.13178.
4. Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Klimchuk A. V., Shaduro D. V., Dvoryanchikov Ya. V., Zyablitskaya E. Yu., Kunitskaya Yu. E., Golovanov A. V. Effects of excess body weight and obesity on endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-COV-2-associated lung injury. *Medical alliance*. 2021;9(4):54-61. doi:10.36422/23076348-2021-9-4-54-61. (In Russ).
5. Zaninotto M., Mion M. M., Cosma C., Rinaldi D., Plebani M. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta*. 2020;507:161-163. doi:10.1016/j.cca.2020.04.020.
6. Bowman E. R., Cameron C. M. A., Avery A., Gabriel J., Kettelhut A., Hecker M., Sontich C. U., Tamilselvan B., Nichols C. N., Richardson B., Cartwright M., Funderburg N. T., Cameron M. J. Levels of Soluble CD14 and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 May Be Predictive of Death in Severe Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021;223(5):805-810. doi:10.1093/infdis/jiaa744.
7. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111334. doi:10.1016/j.biopha.2021.111334.
8. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARSCoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(10):2105-2113. doi:10.1002/jmv.25987.
9. Sohn K. M., S. G. Lee, Kim H. J., Cheon S., Jeong H., Lee J., Kim I. S., Silwal P., Kim Y. J., Paik S., Chung C., Park C., Kim Y. S., Jo E. K. COVID-19 patients upregulate toll-like receptor 4-mediated inflammatory signaling that mimics bacterial sepsis. *Journal of Korean Medical Science*, 2020; 35(38):e343. doi:10.3346/jkms.2020.35.e343.
10. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006;124(4):783– 801. doi:10.1016/j.cell.2006.02.015.
11. Imai Y., Kuba K., Neely G. G., Yaghubian-Malhami R., Perkmann T., van Loo G., Ermolaeva M., Veldhuizen R., Leung Y. H., Wang H., Liu H., Sun Y., Pasparakis M., Kopf M., Mech C., Bavari S., Peiris J. S., Slutsky A. S., Akira S., Hultqvist M., Holmdahl R., Nicholls J., Jiang C., Binder C. J., Penninger J. M. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133(2):235–249. doi:10.1016/j.cell.2008.02.043.

12. Qiu Q., Yang Z., Cao F., Yang C., Hardy P., Yan X., Yang S., Xiong W. Activation of NLRP3 inflammasome by lymphocytic microparticles via TLR4 pathway contributes to airway inflammation. *Experimental Cell Research*. 2020;386(2):111737. doi:10.1016/j.yexcr.2019.111737.

13. Aboudounya M. M., Heads R. J. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339. doi:10.1155/2021/8874339.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНОРОДНОГО ТЕЛА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Бутырский А. Г.¹, Шерендак С. А.², Аметов А. У.¹, Новодранов В. В.²

¹ Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В. И. Вернадского, 295006, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

² ГБУЗ РК Симферопольская КБ СМП №6, 295026, ул. Гагарина, 15, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырский Александр Геннадьевич, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr G. Butyrskii, Ass. Prof. of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

Information about authors:

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Sherendak S. A., <http://orcid.org/0000-0002-5716-3113>

Ametov A. U., <http://orcid.org/0000-0001-8868-5902>

Novodranov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-4566-3313>

РЕЗЮМЕ

Статья описывает редкий случай инородного тела, введенного трансанально для получения полового удовлетворения, но инородное тело ускользнуло выше ректосигмоидного угла и стало недоступным для обратного извлечения, хотя дистальный конец достигался пальцем и инструментально. Эксклюзивность случая – в размере инородного тела, которое было извлечено путем лапаротомии и колотомии с выполнением обструктивной резекции сигмовидной кишки и наложением anus praeternaturalis.

Ключевые слова: инородное тело толстой кишки, оперативное лечение, сексуальные пerversии

RARE CASE OF A FOREIGN BODY IN COLON

Butyrskii A. G.¹, Sherendak S. A.², Ametov A. U.¹, Novodranov V. V.²

¹Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Municipal Emergency Hospital no. 6, Simferopol, Russia

SUMMARY

The paper describes a rare case of a foreign body been introduced by transanal way to reach sexual satisfaction, but the foreign body slipped above the rectosigmoid angle and became inaccessible for reverse extraction, although the distal end was reached by a finger and by tools. Exclusiveness of this case – the dimensions of the foreign body that was extracted by laparotomy and colostomy followed by sigmoid obstructive resection and application of anus praeternaturalis.

Key words: foreign body of colon, surgery, sexual perversions

Инородные тела толстой кишки не являются редкостью, но в основном эти наблюдения касаются ее терминального отдела – прямой кишки [1-4]. Инородные тела дистальных отделов желудочно-кишечного тракта в большинстве случаев не требуют оперативного вмешательства, и ситуация ограничивается динамическим наблюдением, заканчиваясь отхождением инородных тел с каловыми массами при акте дефекации [5]. При перфорации кишки возникают трудности в своевременной предоперационной диагностике этого осложнения [1; 5].

Инородные тела пищеварительного тракта несут в себе существенную опасность для здоровья и жизни человека [6]. Как в зарубежных, так и в отечественных литературных источниках имеются сведения о причинах и механизмах попадания в организм инородных тел, их диагностике, способах удаления и профилактики [7-10].

По данным В.Я. Хрыщановича и соавторов [11], предметы могут оказаться в кишке по следующим причинам: самостоятельное введение инородных тел больными в состоянии психоза/алкогольного опьянения, при мастурбации, криминальное насильственное введение инородных тел в прямую кишку, при медицинских манипуляциях (наконечники клизм, ректальные зонды), в случае самостоятельного вправления выпавших геморроидальных узлов, остановки кровотечений, массажа простаты. Ретроградное проникновение инородных тел из прямой кишки в сигмовидную зависит как от формы предмета, так и от наличия антиперистальтики кишки.

В ряде случаев диагностика инородных тел представляет определенные трудности, что нередко приводит к их несвоевременному распознаванию и удалению. В большинстве случаев диагностика инородного тела прямой кишки проводится

2022, том 25, № 1

методом пальцевого ректального исследования. При сомнении выполняют anosскопию и обзорную рентгенографию брюшной полости и малого таза.

Инородные тела толстой кишки встречаются относительно редко, их удаление иногда бывает весьма затруднительным. С таким случаем столкнулись и мы.

Описание клинического случая.

Больной Х., 37 лет, поступил в отделение рано утром. При сборе анамнеза указал, что жена ввела ему в задний проход инородное тело для усиления полового влечения, основой инородного тела является полая трубочка, обернутая резиной. Размеры инородного тела пациент не уточнил. При физикальном осмотре обратила на себя внимание ограниченная ригидность брюшной стенки от симфиза до пупка, которая не проходила даже после введения в наркоз.

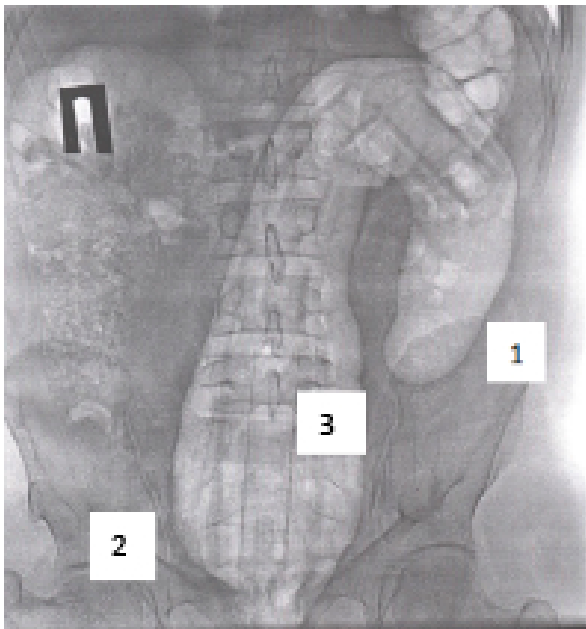


Рис.1. Рентгенограмма больного с инородным телом толстой кишки (1 – «головка» инородного тела, 2 – «хвост» инородного тела, 3 – ригидная пластиковая трубка внутри инородного тела).

Под внутривенным наркозом в течение часа предпринимались попытки обратной тракции инородного тела через анальное отверстие, однако все попытки были безуспешны.

Был дан эндотрахеальный наркоз, выполнена средне-нижняя срединная лапаротомия. Ригидность, которая определялась при физикальном исследовании, оказалась расширенной до 20 см за счет инородного тела сигмовидной кишкой (рис. 2, рис.3).

Попытки низвести инородное тело в прямую кишку были безуспешны из-за большого размера «терминальной» части инородного тела. Во время

попыток низвести инородное тело возникли циркулярные дилатационные разрывы стенки сигмовидной кишки, через которые сигмовидная кишка была циркулярно вскрыта и сделана попытка извлечь инородное тело, однако даже сейчас оно не хотело выходить. При приложении усилий в дистальной части сигмы возник линейный разрыв до 20 см, и только поле этого инородное тело удалось извлечь (рис. 4, рис.5).



Рис. 2



Рис. 3

Рис.2., Рис.3. Растянутая сигмовидная кишка с инородным телом, извлеченная из брюшной полости при лапаротомии

Определено, что «головка» инородного тела находилась в нисходящей кишке, а «хвост» - тотчас выше ректосигмоидного перехода.

Учитывая множественные повреждения сигмовидной кишки, решено выполнить obstructивную резекцию сигмы с выведением противоестественного заднего прохода. Резецировано до 25 см сигмовидной кишки. Вид и размеры инородного тела представлены на рис.6.



Рис. 4



Рис. 5

Рис.4., Рис.5. Этапы извлечения инородного тела толстой кишки



Рис. 6. Вид инородного тела после извлечения.

Длина 52 см, диаметр головки 8 см, диаметр хвоста 20 см. Материал – внутри пластиковая ригидная трубка, сверху – множественные полиэтиленовые мешки, снаружи – синтетическая лента, схваченная в нескольких местах джутовым шнурком.

Послеоперационный протекал без осложнений, выписан на 7-е сутки с восстановлением пассажа по ЖКТ и хорошей работой колостомы.

По данным литературы, большинство пациентов с инородными телами толстой кишки — мужчины молодого возраста [12; 13]. По нашим данным, за последние 5 лет мужчины составили большинство (90%). Сексуальные перверсии как у мужчин, так и у женщин отмечены в 90% наблюдений.

Мы абсолютно согласны с мнением Д.А. Хубезова и соавторов [2], которые считают, что инородные тела следует классифицировать прежде всего по размеру, поскольку это сопряжено с возможностями тактики, трансанальное удаление предметов диаметром более 4-5 см маловероятно. В таких ситуациях во избежание риска травмы кишки следует проводить лапаротомию. Польские коллеги считают, что большинство инородных тел, мигрировавших в толстую кишку, выходят автономно и требуют лишь наблюдения и консервативной помощи в ряде случаев [4]. Тем важнее правильная классификация попавших в толстую кишку предметов.

На первом этапе обследования пациента с инородным телом большое значение имеет тщательно собранный анамнез. Далее пальцевое ректальное исследование, которое дает возможность установить инородное тело, симптомы повреждения кишки, иногда удается удалить предмет при первичном осмотре. На этом этапе обязательны физикальное обследование и пальпация живота, что позволяет установить признаки возможной перфорации, определить миграцию инородного тела в оральном направлении.

Инструментальное обследование предполагает рентгенологическое исследование органов брюшной полости, которое позволяет не только локализовать и идентифицировать рентген-контрастный предмет, но и определить наличие свободного газа под куполом диафрагмы и признаки непроходимости. С необходимостью КТ мы не столкнулись ни разу.

После получения достаточной информации об инородных телах и при отсутствии признаков перфорации кишки можно удалить его вручную, обычно мы делаем это в литотомической позиции на гинекологическом кресле. Нам удалось удалить инородное тело при первичном осмотре в 40% наблюдений.

При невозможности удаления дальнейшие манипуляции производим в операционной под общим обезболиванием или спинальной анестезией. После дивульсии сфинктера, для чего мы обычно используем крючки Фарабефа либо гинекологические зеркала, предмет захватываем инструментом (корнцанг, зажимы Люера, костодержатели) и осу-

ществляем его тракцию книзу. При значительном размере инородного тела тракцию сопровождаем ручной компрессией брюшной стенки в проекции сигмовидной кишки. Такая манипуляция при нашем опыте увенчалась успехом в 50% случаев.

Большинство авторов указывают, что после трансанального удаления инородного тела необходимо провести эндоскопическое исследование [14; 15]. Мы этого не делаем, т.к. пациенты самолично или через отказ от дальнейшего лечения покидают отделение.

Некоторые авторы описывают методику сфинктеротомии при извлечении инородных тел [16]. Мы не считаем этот прием адекватным и предпочитаем лапаротомию при невозможности удаления предмета трансанально. Лапаротомия также показана при наличии данных, свидетельствующих о повреждении стенки кишки. По данным литературы, оперативное лечение проводится требуют до 10% пациентов [17; 18]. Наш опыт подтверждает эти данные.

При лапаротомии и отсутствии нарушения целостности кишечной стенки возможны попытки низведения инородного тела со стороны брюшной полости либо колотомия и удаление через колотомическое отверстие. Отдельный предмет для обсуждения — необходимость превентивной колостомы после удаления инородного тела. Колотомия, на наш взгляд, является абсолютным показанием к колостомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представили 5-летний опыт 21 случая удаления колоректального инородного тела без осложнений и смертности. Основными принципами нашей работы стали: (1) необходимо делать рентгенограммы органов брюшной полости для выяснения локализации, типа и количества инородных тел; (2) удалять инородные тела следует исключительно под адекватной анестезией; (3) трансанальное извлечение инородных тел не всегда возможно; (4) к лапаротомии следует прибегать только в крайнем случае, когда все неинвазивные методы удаления уже исчерпаны и оказались неэффективными; (5) классификация инородных тел по размеру и локализации является наиболее удачной и помогает выработать тактику в сложных случаях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайличенко В. Ю., Древетняк А. А., Гавриленко С. П., Кисляков В. В. Повреждение толстой кишки вследствие нахождения инородного тела (клиническое наблюдение). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;6-2:270-271. Доступен на <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9594> (дата обращения: 30.05.2022).
2. Хубезов Д. А., Трушин С. Н., Пучков К. В. Тактика лечения пациентов с инородными телами прямой кишки. Хирургия. 2016;9:57- 63.
3. Бутырский А. Г., Новодранов В. В., Кужекина Ю. С., Хилько С. С. Перианальный абсцесс, вызванный инородным телом. Таврический медицинско-биологический вестник. 2020;23(1):124-127. doi:10.37279/2070-8092-2020-23-1-124-127.
4. Modrzejewski A, Kiciak A, Sledź M. Migration of a foreign body into the colon and its autonomous excretion. Med Sci Monit. 2011;17(3):CS34-CS38. doi:10.12659/msm.881438.
5. Чекмарев В. М., Волков А. Я., Харченко И. В., Золкина О. В. Инородные тела желудочно-кишечного тракта, осложненные перфорацией. Детская хирургия. 2012;2:52.
6. Блажитко Е. М., Вардосанидзе К. В., Киселев А. А. Инородные тела. Новосибирск: Наука, Сибирская издательская фирма РАН; 1996.
7. Богомазов С. В. Инородные тела желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 1998.
8. Гегечкори Ю. А., Гегечкори З. Ю., Бабаев Ф. А. Особенности диагностики и лечебной тактики при инородных телах желудочно-кишечного тракта. Воен.-мед. журн. 1991;9:67.
9. Кубланов Б. М. Инородные тела желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1995.
10. Кулачек Ф. Г. Инородные тела желудка и кишечника. Клиническая хирургия. 1991;1:39-41.
11. Хрыщанович В. Я., Ладутько И. М., Прохорова Я. В. Инородные тела пищеварительного тракта: хирургические аспекты диагностики и лечения. Медицинский журнал. 2009;1:9-14.
12. Волков О. В., Бирюков Ю. В., Ан В. К., Борисов Е. Ю., Додица А. Н., Ремизов С. В. Лечение больных с инородными телами прямой кишки. Хирургия. 2000;7:41-43.
13. Coskun A., Erkan N., Yakan S., Yildirim V., Cengiz F. Management of rectal foreign bodies. World J Emerg Surg. 2013;8:11. doi:10.1186/1749-7922-8-11.

14. Ayantunde A A. Approach to the diagnosis and management of retained rectal foreign bodies: clinical update. *Tech Coloproctol.* 2013;17(1):13-20. doi:10.1007/s10151-012-0899-1

15. Kasotakis G, Roediger L, Mittal S. Rectal foreign bodies: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(3):111-115. doi:10.1016/j.ijscr.2011.11.007.

16. Ким С. Д., Коплатадзе А. М., Шмаков В. А. Неотложная помощь при инородных телах прямой кишки. *Колопроктология.* 2008;1(23):23-26.

17. Тренин С. О., Гельфенбейн Л. С., Цацанашвили С. Г., Шишков А. В., Масленников В. А. Инородные тела прямой кишки. *Хирургия.* 2005;11:58-63.

18. Konishi T, Watanabe T, Nagawa H. Impaction of a rectal foreign body: what is the final approach before surgery? *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):262-263. doi:10.1007/s10350-006-0788-7.

REFERENCES

1. Mikhailichenko V. Yu., Drevetnyak A. A., Gavrilenko S. P., Kislyakov V. V. Damage of colon due to a foreign body (clinical case). *International journal of applied and fundamental researches.* 2016;6-2:270-271. Accessible at <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9594> (date of access: 30.05.2022). (In Russ.).

2. Khubezov D. A., Trushin S. N., Puchkov K. V. Tactics of care of patients with rectal foreign bodies. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;9:57- 63. (In Russ.).

3. Butyrskii A. G., Novodranov V. V., Kuzhekina Yu. S., Khilko S. S. Perianal abscess caused with a foreign body. *Taurida medical-and-biological Bulletin.* 2020;23(1):124-127. (In Russ.). doi:10.37279/2070-8092-2020-23-1-124-127.

4. Modrzejewski A, Kiciak A, Sledz M. Migration of a foreign body into the colon and its autonomous excretion. *Med Sci Monit.* 2011;17(3):CS34-CS38. (In Russ.). doi:10.12659/msm.881438

5. Chekmaryov V. M., Volkov A. Ya., Kharchenko I. V., Zolkina O. V. Foreign bodies of digestive tract complicated with perforation. *Paediatric Surgery.* 2012;2:52. (In Russ.).

6. Blagitko E. M., Vardosanidze K. V., Kiselyov A. A. Foreign bodies. Novosibirsk: Nauka, 1996. (In Russ.).

7. Bogomazov S. V. Foreign bodies of digestive tract: Abstract of thesis. ... Cand. Med. Sc. Vladivostok, 1998. (In Russ.).

8. Gegechkory Yu. A., Gegechkory Z. Yu., Babayev F. A. Peculiarities of diagnostics and medical care of foreign bodies of digestive tract. *Military Medical Journal.* 1991;9:67. (In Russ.).

9. Kublanov B. M. Foreign bodies of digestive tract: Abstract of thesis. ... Cand. Med. Sc. L., 1995. (In Russ.).

10. Kulachek F. G. Gastric and intestinal foreign bodies. *Clin.Surg.* 1991;1:39-41. (In Russ.).

11. Khryshanovich V. Ya., Ladutko I. M., Prokhorova Ya. V. Foreign bodies of digestive tract: surgical aspects of diagnostics and care. *Medical Journal.* 2009;1:9-14. (In Russ.).

12. Volkov O. V., Biryukov Yu. V., An V. K., Borisov Ye. Yu., Doditsa A. N., Remizov S. V. Treatment of patients with rectal foreign bodies. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2000;7:41-43. (In Russ.).

13. Coskun A., Erkan N., Yakan S., Yildirim V., Cengiz F. Management of rectal foreign bodies. *World J Emerg Surg.* 2013;8:11. doi:10.1186/1749-7922-8-11.

14. Ayantunde A A. Approach to the diagnosis and management of retained rectal foreign bodies: clinical update. *Tech Coloproctol.* 2013;17(1):13-20. doi: 10.1007/s10151-012-0899-1.

15. Kasotakis G, Roediger L, Mittal S. Rectal foreign bodies: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(3):111-115. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.11.007.

16. Kim S. D., Koplatadze A. M., Shmakov V. A. Emergency aid in rectal foreign bodies. *Coloproctology.* 2008;1(23):23-26. (In Russ.).

17. Trenin S. O., Gelfebein L. S., Tsatsanashvili S. G., Shishkov A. V., Maslennikov V. A. Rectal foreign bodies. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2005;11:58-63. (In Russ.).

18. Konishi T, Watanabe T, Nagawa H. Impaction of a rectal foreign body: what is the final approach before surgery? *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):262-263. doi: 10.1007/s10350-006-0788-7

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Дмитриевская М. И., Дмитриченко П. В.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Дмитриевская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

For correspondence: Maria I. Dmitrievskaya, PhD, associate professor of the department of basic and clinical pharmacology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Dmitrichenko P. V., <https://orcid.org/0000-0001-7438-3196>

РЕЗЮМЕ

В настоящее время остановить распространение коронавирусной инфекции, которая существует во всем мире, достаточно сложно. COVID-19 вызывает тяжелые осложнения среди всех групп пациентов, в том числе, и у онкологических пациентов. Целью данной работы является изучение особенностей течения коронавирусной инфекции у онкологических пациентов. Был проведен тщательный анализ всех особенностей течения болезни, как у онкологических пациентов, так и у пациентов без онкологических заболеваний, были рассмотрены методы лечения в зависимости от степени тяжести протекания болезни. В работе раскрыты альтернативные виды и схемы терапии во время амбулаторного лечения, посещения медицинских учреждений, госпитализации онкологических пациентов на фоне коронавирусной инфекции. Предложено лечение пациентов с онкологическими заболеваниями в период пандемии проводить по двум основным направлениям: при положительном тесте на COVID-19 и при отрицательном тесте на COVID-19. В работе перечислены лекарственные препараты, даны основные рекомендации по лечению онкологических пациентов, предложены некоторые изменения в ведении пациентов, которые являются необходимыми при ведении онкологических больных в период пандемии. В статье представлен анализ накопленного опыта ведения онкологических пациентов российскими и зарубежными медиками, которые оценивают риски и пользу при проведении хирургического и консервативного лечения.

Ключевые слова: COVID-19, онкологические больные, химиотерапия, лучевая терапия, иммунная система, внутрибольничная инфекция.

SPECIFIC FEATURES OF THE INFLUENCE OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE COURSE OF THE DISEASE IN CANCER PATIENTS

Dmitrievskaya M. I., Dmitrichenko P. V.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Currently, it is quite difficult to stop the spread of coronavirus infection, which exists throughout the world. COVID-19 causes severe complications among all groups of patients, including cancer patients. The aim of this work is to study the features of the course of coronavirus infection in cancer patients. A thorough analysis of all the features of the course of the disease was carried out, both in oncological patients and in patients without cancer, treatment methods were considered depending on the severity of the course of the disease. The work discloses alternative types and regimens of therapy during outpatient treatment, visits to medical institutions, hospitalization of cancer patients against the background of coronavirus infection. One proposes treating patients with cancer during a pandemic in two main directions: with a positive test for COVID-19 and with a negative test for COVID-19. The paper lists medications, provides basic recommendations for the treatment of cancer patients, and proposes some changes in the management of patients that are necessary in the management of cancer patients during a pandemic. The article presents an analysis of the accumulated experience in the management of cancer patients by Russian and foreign physicians, who assess the risks and benefits of surgical and conservative treatment.

Key words: COVID-19, cancer patients, chemotherapy, radiation therapy, immune system, in-hospital infection.

Пандемия COVID-19 была признана в январе 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Было установлено, что вызвано это заболевание одноцепочечным РНК, содержащим вирус и относится к семейству коронавирусов (SARS-CoV-2). Данный вирус передается на рас-

стоянии менее 2-х метров воздушно-капельным путем и имеет инкубационный период около 14 дней. Несмотря на все меры, которые принимаются в нашей стране и за рубежом, распространение коронавирусной инфекции продолжается. Опасность коронавирусной инфекции заключается в

осложнениях, которые возникают у переболевших людей [1].

Особенно опасной коронавирусная инфекция является для онкологических больных, так как на фоне противоопухолевого лечения у них очень снижен иммунитет. Китайскими учеными было доказано, что у онкологических пациентов риск заразиться и иметь тяжелое протекание инфекции в 5 раз больше, чем у пациентов без онкологических заболеваний. К группе повышенного риска можно отнести пациентов после трансплантации костного мозга, с хроническим лейкозом, лимфомой, миеломой и др., а также больных, получающих лучевую и химиотерапию [2].

Течение болезни у онкологических пациентов на фоне коронавирусной инфекции, как показывает накопленный опыт, протекает сложно из-за нарушения иммунной системы и агрессивного характера основного заболевания. По имеющимся данным, смертность онкологических пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией составляет примерно 7,6%. Китайские медики, приводя данные о количестве пациентов, поступивших с COVID-19 в городе Ухань с декабря 2019 по февраль 2020 года, утверждают, что среди этой группы пациентов показатель был значительно выше [3]. К подобным выводам пришли ученые-медики США и Италии, анализ данных показал, что 8% пациентов в Италии имели либо активные онкологические заболевания, либо ранее получали лечение по поводу рака и находились в периоде ремиссии.

Так как COVID-19 существует во всех странах более двух лет, уже имеются некоторые исследования онкологических пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, хотя эти данные ограничены. Российскими медиками тоже накоплен опыт ведения онкологических пациентов с COVID-19. Они поднимают вопросы оценки риска и пользы при проведении хирургического и консервативного лечения, призывают уменьшить число визитов пациентов в стационары, если онкологическое заболевание не требует срочных хирургических вмешательств, рекомендуют заменить их медикаментозной терапией, лучевой терапией [4]. Так, например, подробно описан опыт российских и зарубежных врачей, занимающихся ведением онкологических пациентов, на фоне инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Так же, ими представлены практические рекомендации ведения онкологических больных в период пандемии [5].

В работах российских ученых подробно рассматриваются вопросы распространения COVID-19 среди пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями легких. Особое внимание авторы уделяют качественной диф-

ференциальной диагностике и необходимости трансплантации легких при неэффективности других методов лечения заболевания пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией [6].

Большинство ученых предлагают сократить посещение амбулаторий онкологическими пациентами, что позволит снизить распространение коронавирусной инфекции, в качестве альтернативы они предлагают телемедицину, дистанционные консультации. Плановые операции и химиотерапию больных с невысоким риском прогрессирования онкозаболевания они предлагают отложить до завершения пандемии [2].

Учеными-медиками из Китая был проведен анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов, имеющих различные опухоли и новообразования и без онкозаболеваний [3]. Согласно полученным данным, 45 пациентов имели различные опухоли и новообразования, а 56 пациентов без онкозаболеваний. У обеих групп пациентов был диагностирован COVID-19, средний возраст которых составлял 50-60 лет. По сравнению с больными без опухолей, среди онкологических больных выявлена более высокая смертность (11%), более частая госпитализация пациентов (74%), более тяжелое течение болезни (89%), чаще применялась искусственная вентиляция легких (50%), пациенты чаще подвергались внутрибольничным инфекциям (52%).

Из 56 пациентов без опухолей и новообразований 31 лечились амбулаторно, 25 были госпитализированы (44%), смертность составляла (0%), тяжелое течение болезни наблюдалось у 42%, искусственная вентиляция легких понадобилась 16% заболевших, внутрибольничным инфекциям подверглись 11% пациентов (Рис. 1).

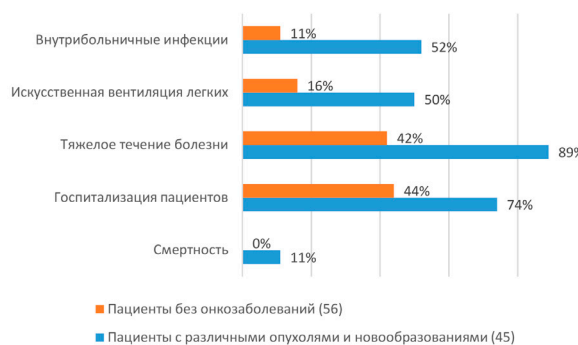


Рис. 1. Сравнительный анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с различными опухолями и новообразованиями и без онкозаболеваний.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование:

- лучевая диагностика: компьютерная томография (КТ) легких (максимальная чувствительность), обзорная рентгенография

- легких, УЗИ легких и плевральных полостей;
- физикальное обследование (оценка слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аускультация и перкуссия легких, пальпация лимфатических узлов, исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки, термометрия, измерение ЧСС, АД и ЧДД, измерение SpO₂, оценка уровня сознания);
- лабораторная диагностика общая (общий анализ и глюкоза крови, биохимический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка, коагулограмма, прокальцитонин, мозговой натрий-уретический пептид (NT-proBNP/BNP));
- лабораторная диагностика этиологическая (выявление РНК SARS-CoV-2, выявление антигена SARS-CoV-2, определение уровня иммуноглобулинов класса А, М и G к SARS-CoV-2).

Схема лечения каждого пациента была подобрана в зависимости от степени тяжести болезни и корректировалась для каждого пациента индивидуально.

Легкое течение. Схема № 1. Фавипиравир. ИФН- α , интраназальные формы. Парацетамол. Схема № 2. Умифеновир. ИФН- α , интраназальные формы. Парацетамол.

Среднетяжелое течение. Фавипиравир. ИФН- α , интраназальные формы. Парацетамол. Ривароксабан или Апиксабан или Дабигатрана этексилат.

Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС). Ремдесивир или Иммуноглобулин человека против COVID-19. Тоцилизумаб или Сарилумаб. Метилпреднизолон или Дексаметазон. При лихорадке ($t > 38,0^{\circ}\text{C}$) более 3 дней назначалась антибактериальная, антимикотическая терапия. Антикоагулянтный препарат для парентерального введения в профилактической дозе.

Как известно, онкологическим пациентам требуется своевременная диагностика и лечение, и эти процессы не должны страдать в период коронавирусной инфекции. Однако, все понимают, что в период пандемии любое посещение медицинского учреждения сопряжено с риском инфицирования, поэтому необходимо соотносить эффективность диагностической процедуры и важность полученных клинических результатов с высоким риском заболеть COVID-19. Все плановые диагностики, по возможности, должны быть отложены до улучшения эпидемиологической обстановки. Безусловно, пациенты, которым требуется срочное стентирование или дренирование

желчных путей нуждаются в срочной диагностике и оказании помощи [7].

В целях сокращения распространения коронавирусной инфекции пациенты и медицинские работники отделений амбулаторной химиотерапии должны систематически проходить скрининг для того чтобы выявлять инфицированных пациентов и направлять их в специализированные центры, так как амбулаторные центры химиотерапии не могут приостановить свою деятельность и должны оказывать помощь онкологическим пациентам, нуждающимся в срочном лечении.

Как было сказано ранее, для каждого пациента должна подбираться индивидуальная схема лечения в зависимости от степени тяжести течения болезни и наличия сопутствующих заболеваний. Однако, по способу введения противоопухолевых препаратов, пациентов можно условно разделить на две группы. Врач должен оценить возможность перехода с внутривенной терапии на пероральный прием противоопухолевых средств. Так, например, при онкологическом заболевании прямой кишки пациентам препарат фторурацил может быть без особых проблем заменен на препарат капецитабин [8; 9]. Это позволит уменьшить время пребывания пациента в медицинском учреждении, следовательно, сократит риск инфицирования коронавирусной инфекцией. Еще одним альтернативным решением данной проблемы является возможность, в некоторых случаях, проведения химиотерапии в домашних условиях [10]. В отдельных случаях, врач может принять решение об отмене химиотерапии в период пандемии. Применение современных технологий, в частности телемедицины, может стать альтернативным способом консультирования больных, находящихся на диспансерном учете.

Проведение лучевой терапии в период пандемии вызывает большие сложности. Связано это с тем, что: во-первых, пациентам необходимо посещать лечебное учреждение каждый день, во-вторых, при лучевой терапии прерывание лечения невозможно [11].

Так как течение болезни у большинства онкологических пациентов, осложнено и предсказать, какие могут быть осложнения при коронавирусной инфекции сложно, многие из них нуждаются в госпитализации. Учеными-медиками проводились исследования, из которых видно, что госпитализация больных раком была вызвана неотложным состоянием пациентов, а также трудно контролируемые симптомами, что требовало особого контроля, который может быть оказан только в стационаре. В настоящее время существуют четкие протоколы госпитализации пациентов, страдающих раком, определены показания их перевода в специализированные центры

для пациентов с коронавирусной инфекцией [12]. Это является необходимой мерой, так как существует оправданная тенденция максимально сократить число визитов онкологических больных в медицинские учреждения и их госпитализацию в онкологические клиники.

Пациенты, имеющие симптомы COVID-19 первоначально определяются в изоляторы для подтверждения наличия коронавирусной инфекции. При отрицательных тестах, решается вопрос о госпитализации пациента в лечебное учреждение согласно медицинским показаниям. Если пациент не имеет симптомов COVID-19, но был в тесном контакте с инфицированными людьми, его необходимо изолировать до получения отрицательных результатов тестов. Если у онкологического больного положительный результат, то его необходимо изолировать и проводить лечение в соответствии со степенью тяжести протекания болезни. При этом, как уже было сказано ранее, противоопухолевое лечение необходимо приостановить, по возможности, до получения отрицательных результатов [13].

В целях сокращения риска внутрибольничного распространения коронавирусной инфекции среди сотрудников медицинских учреждений, необходимо не только соблюдать меры предосторожности, использовать средства индивидуальной защиты, но и строго соблюдать меры профилактики, которые подразумевают вакцинацию и своевременную ревакцинацию сотрудников медицинских учреждений [14; 15].

Так как, коронавирусная инфекция появилась сравнительно недавно, то вопрос хирургического лечения онкологических больных в период пандемии остается открытым. В некоторых случаях допустима отсрочка плановых операций, это могут быть бессимптомные опухоли рака молочной железы. Пациенты с данным заболеванием могут находиться под наблюдением и, как показывает накопленный хирургами-онкологами опыт, отсрочка хирургического вмешательства, не влечет тяжелых последствий. Однако разработать четкую концепцию относительно сроков отсрочки хирургического вмешательства довольно сложно, во-первых, каждая онкологическая операция имеет индивидуальный подход, во-вторых, никто точно не может сказать, когда закончится период пандемии.

В настоящее время ведутся испытания новых лекарственных средств, направленных на лечение COVID-19, а также тестируются уже существующие препараты в отношении коронавирусной инфекции.

APN01 (Apeiron Biologics) является рекомбинантным белком АПФ2 человека, впервые разработанным для лечения острой респираторно-

вирусной инфекции (ОРВИ) [16]. Он способен помочь в профилактике и лечении COVID-19, предотвращая проникновение SARS-CoV-2 и уменьшая тем самым острое повреждение легких. Этот растворимый белок выступает в качестве молекулярной приманки для SARS-CoV-2, благодаря чему дозозависимо снижается связывание вируса с АПФ2 на поверхности клеток [17]. АПФ2 является важным рецептором для проникновения вирусных частиц [18] и служит для поддержания нормальной физиологии легких. При связывании вириона с АПФ2 защитный сигнал легких нарушается. Предотвращение АПФ2-опосредованного взаимодействия SARS-CoV-2 восстанавливает физиологическую передачу сигнала от рецептора [19].

Леронлимаб (CytoDyn) является препаратом на основе гуманизированных моноклональных антител IgG4 против рецепторов CCR5, обнаруженных на Т-лимфоцитах. Впервые хемокиновый рецептор 5 (CCR5) был описан в качестве корцептора для проникновения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в лейкоциты. Теперь известно, что и другие патогены, такие как Денге или золотистый стафилококк [20], тоже используют CCR5.

Ремдесивир (Gilead) является пролекарством, метаболизирующимся до аналога аденозинового нуклеотида. Его эффективность против SARS-CoV-2 была доказана. Фавипиравир (Toyama Chemical) имитирует аденозин и гуанин и приводит к ошибкам РНК-зависимой РНК-полимеразы, в результате чего дочерние копии вирусного генома оказываются нефункциональными [21]. В скрининговом исследовании, было показано, что лопинавир ингибирует SARS-CoV-1, и было продемонстрировано, что комбинированное лечение лопинавиром-ритонавиром (Abbvie) с рибавирином снижает смертность пациентов и частоту развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и по сравнению с лечением одним рибавирином [22]. Ритонавир добавляют к лопинавиру в качестве фармакокинетического усилителя [23]; он ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A4 метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови.

При лечении COVID -19 активно применяют такие препараты как:

Азитромицин, который представляет собой макролидный антибиотик, ингибирующий синтез бактериальных белков через связывание с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы. Он также используется при лечении обострений хронической обструктивной болезни легких и реактивных заболеваний дыхательных путей. Помимо этого, азитромицин может оказывать иммуномо-

дулирующее действие. Препарат снижает высвобождение респираторно-синцитиального вируса (RSV) за счет ингибирования интерферонового сигналинга *in vivo* и снижения провоспалительных цитокинов в гладкой мускулатуре дыхательных путей и эпителиальных клетках [24].

Существует мнение, что ингибиторы АПФ могут повышать восприимчивость к SARS-CoV-2 в связи с увеличением экспрессии АПФ2 в тканях по принципу обратной связи и созданием, тем самым, большего количества сайтов связывания для SARS-CoV-2. Рецептор связывающий домен (RBD) у SARS-CoV-2 обладает высокой аффинностью к АПФ2. Однако *in vitro* было показано, что ингибиторы АПФ снижают проникновение вируса за счет конкурентного ингибирования сайта связывания с «шипом» вируса [25].

Плазма выздоровевших пациентов (реконвалесцентная плазма) используется для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, и положительные результаты применения плазмы доказаны многими учеными-медиками как в России, так и в других странах мира [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение онкологических пациентов осложняется тем, что лечение их основного заболевания не во всех случаях может быть прервано или сокращено. Изменения ведения онкологических пациентов при их заболевании коронавирусной инфекцией являются необходимыми, а именно: плановые обследования пациентов, заболевание которых в стадии ремиссии необходимо отложить до завершения карантинных мер; объем исследований (по возможности) должен быть сокращен с целью уменьшения посещения специальных больниц и поликлиник; консультации и плановые проверки (по возможности) проводить дистанционно; для уменьшения нагрузки на медицинский персонал необходимо отложить плановые обследования с целью выявления заболевания на ранней его стадии и др.

Лечение онкологических пациентов с коронавирусной инфекцией должно проводиться по двум направлениям:

- при положительном тесте на COVID-19 госпитализировать пациента в инфекционный стационар и приостановить все специфическое противоопухолевое лечение до получения отрицательного теста на COVID-19;
- при отрицательном тесте на COVID-19 лечение онкологических больных проводить на дому либо сделать перерыв в лечении, если это возможно.

При лечении онкологических больных очень часто применяется лучевая терапия. В период

пандемии для лучевых терапевтов было разработано руководство, в котором прописаны допустимые изменения в графиках и схемах лечения.

Анализируя накопленный опыт, мы можем говорить о том, что избежать сочетания коронавирусной инфекции и онкологических заболеваний невозможно. Медикам придется находить оптимальное лечение COVID-19 у онкологических пациентов. Как показывают данные, полученные российскими и зарубежными медиками, у онкологических больных более тяжелое течение COVID-19, в связи с ослабленной иммунной системой, ввиду опухоли или противораковой терапии. Кроме того, среди онкологических больных отмечаются более высокие показатели заболеваемости и смертности.

При ведении онкологических больных не следует применять все рекомендации, которые дают международные профессиональные онкологические сообщества. Должны учитываться модифицируемые параметры, а именно:

- этапы развития вспышки COVID-19 в определенном регионе;
- медицинские возможности в регионе;
- оценка риска инфицирования и тяжести онкологического процесса;
- возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний.

В сложившихся условиях пандемии врач должен адекватно оценивать коэффициент риска и пользы при проведении хирургического и лекарственного лечения онкологических больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации Версия 15 от 22.02.2022. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-polecheniyu-covid-19

2. Ганцев Ш. Х., Рустамханов Р. А. Рак во время пандемии коронавирусной инфекции

COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):9-51.

3. Huang T., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan J., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu V., Xie X., Yin W., Li X., Liu M., Xiao Y., Gao X., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin J., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with the new 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

4. Федоров А. В., Курганов И. А., Емельянов С. И. Хирургические операции в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;9:92-101. doi: 10.17116/hirurgia202009192.

5. Секачева М. И., Русанов А. С., Фатьянова А. С., Борода А. М., Истранов А. Л., Русанов С. Н., Бабаева Ю. В., Поддубская Е. В. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):62-73. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.62-73.

6. Липатов О. Н., Ганцев К. Ш., Рустамханов Р. А., Кзыргалин Ш. Р., Турсуметов Д. С. Влияние пандемии коронавирусной инфекции на тактику ведения пациентов, больных раком. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(3):58-64.

7. Willan J., King A. J., Hayes S., Collins G. P., Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br. J. Haematol*. 2020;189(2):241-243. doi: 10.1111/bjh.16620.

8. Hofheinz R. D., Wenz F., Post S., Matzdorff A., Laechelt S., Hartmann T. J., Müller L., Link H., Moehler M., Kettner E., Fritz E., Hieber U., Lindemann H. W., Grunewald M., Kremers S., Constantin C., Hipp M., Hartung G., Gencer D., Kienle P., Burkholder I., Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:579-588. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.

9. Zou X. C., Wang Q. W., Zhang J. M. Comparison of 5-fu-based and capecitabine-based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: A meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16:123-139. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.009.

10. Shereen N. G., Salman D. Delivering chemotherapy at home: How much do we know? *Br nursing Community Nurs*. 2019;24:482-484. doi: 10.12968/bjcn.2019.24.10.482.

11. Mukherjee R. K., Back M. F., Lu J. J., Shakespeare T. P., Wynne C. J. Hiding in the bunker: Challenges for a radiation oncology department operating in the severe acute respiratory syndrome outbreak. *Australas Radiol*. 2003;47:143-145. doi: 10.1046/j.0004-8461.2003.01165.x.

12. Stukel T. A., Schull M. J., Guttmann A., Alter D. A., Li P., Vermeulen M. J., Manuel D. G., Zwarenstein M. Health impact of hospital restrictions on seriously ill hospitalized patients: Lessons from the Toronto SARS outbreak. *Medical Care*. 2008;46(9):991-997. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181792525.

13. Al-Shamsi H. O., Alhazzani W., Alhurajji A., Coomes E. A., Chemaly R. F., Almuhamma M., Wolff R. A., Ibrahim N. K., Chua M. L., Hotte S. J., Meyers B. M., Elfiki T., Curigliano G., Eng C., Grothey A. and Xie C. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *The Oncol*. 2020;25(6):936-945. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.

14. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): Increased transmission globally - fifth update. Available at www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-increased. Accessed March 6, 2020.

15. Adams J. G., Walls R. M. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA*. 2020;323(15):1439-1440. doi: 10.1001/jama.2020.3972

16. Yang P., Gu H., Zhao Z., Wang W., Cao B., Lai C., Yang X., Zhang L., Duan Y., Zhang S., Chen W., Zhan W., Cai M., Penninger J. M., Jiang C., Wang X. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci. Rep*. 2014;13(4):7027. doi: 10.1038/srep07027.

17. Monteil V., Kwon H., Prado P., Hagelkrüys A., Wimmer R. A., Stahl M., Leopoldi A., Garreta E., Hurtado Del Pozo C., Prosper F., Romero J. P., Wirnsberger G., Zhang H., Slutsky A. S., Conder R., Montserrat N., Mirazimi A., Penninger J. M. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-913. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.

18. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., Crackower M. A., Fukamizu A., Hui C. C., Hein L., Uhlig S., Slutsky A. S., Jiang C., Penninger J. M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):1981. doi: 10.1038/nature03712.

19. Vangelista L., Vento S. The Expanding Therapeutic Perspective of CCR5 Blockade. *Front Immunol*. 2018;12(8):1981. doi: 10.3389/FIMMU.2017.01981.

20. Jin Z., Smith L. K., Rajwanshi V. K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and

high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One*. 2013;8(7):68-77. doi: 10.1371/journal.pone.0068347.

21. Chu C. M., Cheng V. C. C., Hung I. F. N., Wong M. M. L., Chan K. H., Chan K. S., Kao R. Y. T., Poon L. L. M. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):6-252. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.

22. Hull M. W., Montaner J. S. G. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann. Med.* 2011;43(5):375-388. doi: 10.3109/07853890.2011.572905.

23. Parnham M. J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E. J., Perletti G., Verleden G. M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol. Ther.* 2014;143(2):45-225. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.

24. Parnham M. J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E. J., Perletti G., Verleden G. M., Vos R. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet. Respir. Med.* 2020;8(4):21-33. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

25. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Respir. Med.* 2020;14(2):45-51. doi: 10.1002/ddr.21656.

26. Павлов В. Н., Тимербулатов В. М., Хамитов Р. Г., Аюпова Р. Ф., Тимербулатов Ш. В., Ефремова О. А. Применение реконвалесцентной плазмы в лечении новой коронавирусной болезни COVID-19: Первый клинический опыт. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(3):78-85.

REFERENCES

1. Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation Version 15 dated 22.02.2021. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19. (In Russ.).

2. Gantsev Sh. Kh., Rustamkhanov R. A. Cancer during the COVID-19 coronavirus pandemic. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;15(3):9-51. (In Russ.).

3. Huang T., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan J., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu V., Xie X., Yin W., Li X., Liu M., Xiao Y., Gao X., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin J., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with the new 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

4. Fedorov A. V., Kurganov I. A., Emelyanov S. I. Surgical operations in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. *Surgery. Journal named after N. I. Pirogov*. 2020;9:92-101. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202009192.

5. Sekacheva M. I., Rusanov A. S., Fatyanova A. S., Boroda A. M., Istranov A. L., Rusanov S. N., Babaeva Yu. V., Poddubskaya E. V. Features of the management of cancer patients during the COVID-19 coronavirus infection pandemic. *Sechenov Bulletin*. 2020;11(2):62-73. (In Russ.). doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.62-73.

6. Lipatov O. N., Gantsev K. Sh., Rustamkhanov R. A., Kzyrgalin Sh. R., Tursumetov D. S. The impact of the coronavirus pandemic on the management of cancer patients. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;15(3):58-64. (In Russ.).

7. Willan J., King A. J., Hayes S., Collins G. P., Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol* 2020;189(2):241-243. doi: 10.1111/bjh.16620.

8. Hofheinz R. D., Wenz F., Post S., Matzdorff A., Laechelt S., Hartmann T. J., Müller L., Link H., Moehler M., Kettner E., Fritz E., Hieber U., Lindemann H. W., Grunewald M., Kremers S., Constantin C., Hipp M., Hartung G., Gencer D., Kienle P., Burkholder I., Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:579-588. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.

9. Zou X. C., Wang Q. W., Zhang J. M. Comparison of 5-fu-based and capecitabine-based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: A meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:123-139. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.009.

10. Shereen N. G., Salman D. Delivering chemotherapy at home: How much do we know? *Br nursing Community Nurs*. 2019;24:482-484. doi: 10.12968/bjcn.2019.24.10.482.

11. Mukherjee R. K., Back M. F., Lu J. J., Shakespeare T. P., Wynne C. J. Hiding in the bunker: Challenges for a radiation oncology department operating in the severe acute respiratory syndrome outbreak. *Australas Radiol*. 2003;47:143-145. doi:10.1046/j.0004-8461.2003.01165.x.

12. Stukel T. A., Schull M. J., Guttmann A., Alter D. A., Li P., Vermeulen M. J., Manuel D. G., Zwarenstein M. Health impact of hospital restrictions on seriously ill hospitalized patients: Lessons from the Toronto SARS outbreak. *Medical Care*. 2008;46(9):991-997. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181792525.

13. Al-Shamsi H. O., Alhazzani W., Alhurajji A., Coomes E. A., Chemaly R. F., Almuhanna M., Wolff R. A., Ibrahim N. K., Chua M. L., Hotte S.

- J., Meyers B. M., Elfiki T., Curigliano, G., Eng C., Grothey A. and Xie C. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *The Oncol.* 2020;25(6):936-945. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): Increased transmission globally - fifth update. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-increased>. Accessed March 6, 2020.
15. Adams J. G, Walls R. M. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA.* 2020;323(15):1439-1440. doi: 10.1001/jama.2020.3972.
16. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang L, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhan W, Cai M, Penninger J. M., Jiang C., Wang X. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci. Rep.* 2014;13(4):7027. doi: 10.1038/srep07027.
17. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer R. A., Stahl M., Leopoldi A., Garreta E., Hurtado Del Pozo C., Prosper F., Romero J. P., Wirnsberger G., Zhang H., Slutsky A. S., Conder R., Montserrat N., Mirazimi A., Penninger J. M. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):905-913. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
18. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower M. A., Fukamizu A., Hui C. C., Hein L, Uhlig S, Slutsky A. S., Jiang C., Penninger J. M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):1981. doi: 10.1038/nature03712.
19. Vangelista L., Vento S. The Expanding Therapeutic Perspective of CCR5 Blockade. *Front Immunol.* 2018;12(8):1981. doi: 10.3389/FIMMU.2017.01981.
20. Jin Z., Smith L. K., Rajwanshi V. K., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase. *PLoS One.* 2013;8(7):68-77. doi: 10.1371/journal.pone.0068347.
21. Chu C. M., Cheng V. C. C., Hung I. F. N., Wong M. M. L., Chan K. H., Chan K. S., Kao R. Y. T., Poon L. L. M. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):6-252. doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
22. Hull M. W., Montaner J. S. G. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann. Med.* 2011;43(5):375-388. doi: 10.3109/07853890.2011.572905.
23. Parnham M. J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E. J., Perletti G., Verleden G. M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol. Ther.* 2014;143(2):45-225. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
24. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet. Respir. Med.* 2020;8(4):21-33. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
25. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Res.* 2020;14(2):45-51. doi: 10.1002/ddr.21656.
26. Pavlov V. N., Timerbulatov V. M., Khamitov R. G., Ayupova R. F., Timerbulatov Sh. V., Efremova O. A. Use of convalescent plasma in the treatment of novel coronavirus disease COVID-19: First clinical experience. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2020;15(3):78-85. (In Russ.).

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНОЙ ФТИЗИАТРИИ

Корнева Н. В.^{1,2}, Божков И. А.^{1,2,3}, Владимирова О. Н.⁴, Севастьянов М. А.^{4,5}, Силиди И. Ю.⁶

¹Противотуберкулезный диспансер №5, 197067, ул. Бестужевская, 32, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Пискаревский пр., 47, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, 191124, Большой Сампсониевский пр., д. 11/12, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Дом-интернат для престарелых и инвалидов №1, 197341, Поклонногорская ул., 52, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Администрация Калининского района, 195197, Арсенальная наб., д. 13/1, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для корреспонденции: Корнева Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением медико-социальной помощи и реабилитации СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5», e-mail: n.korneva82@mail.ru

For correspondence: Natalya V. Korneva, PhD, Department of Medical-social Care and Rehabilitation, Saint Petersburg TB Dispensary No. 5, e-mail: n.korneva82@mail.ru

Information about authors:

Korneva N. V., <https://orcid.org/0000-0003-1428-8263>

Bozhkov I. A., <https://orcid.org/0000-0001-5586-9633>

Vladimirova O. N., <https://orcid.org/0000-0001-6692-2882>

Sevastyanov M. A., <https://orcid.org/0000-0002-3441-6712>

Silidi I. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-0364-3899>

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам оказания комплексной реабилитационной помощи больным туберкулезом. Изучение преемственности, этапности, экспертизы, значимости и эффективности тех или иных реабилитационных мероприятий на разных уровнях и пациентам разных групп диспансерного наблюдения требует дальнейшего изучения на современном этапе развития фтизиатрии. Установлено, что актуальными направлениями для дальнейших исследований являются: разработка и апробация на амбулаторном этапе базового набора Международной классификации функционирования (МКФ) для фтизиатрических пациентов, разработка индивидуального цифрового профиля пациента с целью оптимизации отбора и определения приоритетных направлений в профилактике и реабилитации; определение барьеров для получения доступа к медицинской помощи больным туберкулезом; совершенствование алгоритмов междисциплинарного и межведомственного взаимодействия.

Ключевые слова: здоровье, инвалидность, МКФ, медико-социальная экспертиза, профилактика, туберкулез, реабилитация, организация медицинской и социальной помощи, общественное здоровье, психологическая помощь

IMPORTANT ISSUES OF REHABILITATION CARE IN OUTPATIENT PHTHISIOLOGY

Korneva N. V.^{1,2}, Bozhkov I. A.^{1,2,3}, Vladimirova O. N.⁴, Sevastyanov M. A.^{4,5}, Silidi I. Yu.⁶

¹TB Dispensary No. 5, St. Petersburg, Russian Federation

²Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Saint Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵Boarding house for the elderly and disabled No. 1, St. Petersburg, Russian Federation

⁶Administration of the Kalininsky District, St. Petersburg, Russian Federation

SUMMARY

The article presents an analysis of domestic and foreign literature on the provision of comprehensive rehabilitation care for patients with tuberculosis. The study of continuity, stages, expertise, significance and effectiveness of certain rehabilitation measures at different levels and for patients of different dispensary groups requires further study at the present stage of development of phthisiology. It has been established that the relevant areas for further research are: development and testing at the outpatient stage of a basic set of ICF for TB patients, development of an individual digital patient profile in order to optimize selection and determine priority areas in prevention and rehabilitation; identification of barriers to access to medical care for TB patients; improvement of algorithms for interdisciplinary and interdepartmental interaction.

Key words: health, disability, ICF, medical- social expertise, prevention, tuberculosis, rehabilitation, health and social care, psychological care, public health

Здоровое население – один из главных приоритетов для России, в связи с чем одна из первоочередных целей устойчивого развития России (ЦУР № 3 в соответствии с набором из 17 взаимосвязанных целей, разработанных в 2015 году Генеральной ассамблеей ООН) включает борьбу с социально-значимыми инфекциями.

Среди мероприятий необходимых для достижения поставленной цели - внедрение эффективных программ профилактики, обеспечивающих повышение информированности населения по вопросам профилактики туберкулеза и здорового образа жизни, а также повышение доступности и эффективности лечения туберкулеза с развитием стационарзамещающих технологий¹.

По определению ВОЗ реабилитация – это комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию функционирования и снижение уровня инвалидности у лиц с нарушениями здоровья при взаимодействии с окружающей средой [1], что позволяет рассмотреть ее как основу третичной профилактики в системе профилактических мероприятий [2].

По мнению ВОЗ, реабилитация должна быть доступна для всех пациентов с острыми или хроническими заболеваниями, нарушениями или травмами, ограничивающими функционирование, создавая для пациента условия, при которых он может быть максимально независимым в повседневной деятельности и участвовать в образовании, работе, отдыхе и значимых жизненных ролях, таких как трудовая деятельность и забота о семье¹.

В Клинических рекомендациях по туберкулезу у взрослых и детей [3; 4] отмечается, что реабилитация во фтизиатрии должна носить комплексный характер, что имеет очевидную тождественность с подходами, используемыми в проекте концепции комплексной реабилитации инвалидов.

Основными составляющими комплексной реабилитационной помощи являются медицинская, психологическая и социальная реабилитация^{2,3,4}, включая производственную адаптацию, а также общественные меры профилактики, каждая из которых будет рассмотрена в настоящей статье в контексте оказания комплексной специализиро-

ванной помощи фтизиатрическим пациентам на амбулаторном этапе.

Работы, освещающие комплексные реабилитационные подходы, малочисленны, а значит необходимо дальнейшее изучение на современном этапе развития фтизиатрии [5,6].

Анализ публикаций и актуальной нормативно-правовой базы в области реабилитации в РФ и публикаций в отечественной (elibrary.ru) и зарубежной (pubmed.gov) показал, что современные вопросы по организации не только комплексной реабилитационной помощи, в целом [7-14], но и по реабилитационной помощи больным туберкулезом, в частности (изучение преемственности, этапности, экспертизы, значимости и эффективности тех или иных реабилитационных мероприятий на разных уровнях и пациентам разных групп диспансерного наблюдения) [3; 4], требуют дальнейшего изучения и совершенствования по двум направлениям:

- разработка клинических рекомендаций по организации комплексной реабилитационной помощи фтизиатрическим пациентам на амбулаторном этапе;
- совершенствование организационных подходов в медико-социальной экспертизе.

Медицинская реабилитация

Среди основных проблем реабилитационной помощи в мире эксперты ВОЗ выделяют отсутствие во многих странах подготовленных специалистов по реабилитации, необходимость дополнительных исследований по реабилитации, недостаточно используемые пути направления на реабилитацию [1].

В 2017 г. ВОЗ выступила с инициативой «Реабилитация 2030», в которой подчеркивается необходимость оптимизации системы оказания реабилитационной помощи, в том числе формирование сильного многопрофильного персонала, расширение финансирования и исследований по реабилитации, разработка норм, стандартов и технических руководств [1].

С 2020 года в РФ действует новый Порядок организации медицинской реабилитации взрослых (утвержден Приказом МЗ РФ от 31 июля 2020 г. № 788н) (далее – Порядок № 788)⁴, отражающий

¹Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 апреля 2019 г. N 199 “Об утверждении ведомственной целевой программы “Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями”. Доступно по: <https://rg.ru/2021/12/01/minzdrav-prikaz1092-site-dok.html>. Ссылка активна на 24.01.2022.

²Статья 40. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.10.2021) Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/FZ-ob-osnovah-ohrany-zdorovja-grazhdan/> Ссылка активна на 24.01.2022.

³Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24 ноября 1995г. № 181-ФЗ. Доступно по: <https://mintrud.gov.ru/docs/laws/75> Ссылка активна на 24.01.2022.

⁴Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009250036> Ссылка активна на 24.01.2022.

медицинскую и психологическую составляющие реабилитационных мероприятий на стационарном, амбулаторном и санаторном этапах.

Медицинская реабилитация трактуется как комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций организма, в том числе с применением технических средств реабилитации (ТСР) [7-10], поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни [8], сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

В профессиональном стандарте врача-фтизиатра⁵ и Порядке оказания медицинской помощи больным туберкулезом (далее – Порядок № 932)⁶, одна из трудовых функций врача и задач противотуберкулезного диспансера - осуществление реабилитационных мероприятий в отношении лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, в том числе, больных туберкулезом. Однако, в рекомендованных штатных нормативах отсутствует полный перечень специалистов, соответствующих требованиям Порядка № 788⁴, и маршрутизация этой категории пациентов. Порядком № 932⁶ в противотуберкулезных диспансерах предусмотрено наличие кабинета медико-социальной помощи в структуре амбулаторно-консультативного отделения, в штате которого присутствуют заведующий, врач-методист, медицинский психолог, социальный работник, медицинская сестра по медико-социальной помощи, но не представлены врачи-специалисты, требующиеся для формирования полноценной мультидисциплинарной команды (МДПК)⁴.

В структуру мероприятий по реабилитации [3; 4] включают диетотерапию, патогенетическое лечение, а также психологическую и социальную поддержку, относя их к деятельности санаторных учреждений, в то время как в соответствии с Порядком № 788⁴ санаторный этап не предусмотрен. Однако, в методических рекомендациях по реабилитации при

новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [15], также включенной в перечень инфекций, опасных для окружающих, как и туберкулез, этапы медицинской реабилитации выделяются в соответствии с Порядком № 788⁴ и решающее значение отводится третьему этапу, который реализуется амбулаторно, в дневном стационаре и на дому.

Несмотря на отсутствие утвержденных рекомендаций и стандартов оказания реабилитационной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации, в отдельных публикациях и исследованиях как отечественных, так и иностранных авторов доказана эффективность реабилитационных мероприятий при ведении фтизиатрических пациентов [16-20]. Однако, большая часть исследований направлена на изучение методов, относящихся к медицинской реабилитации.

Основные задачи медицинской реабилитации при туберкулезе: ускорение купирования клинических проявлений заболевания, профилактика рецидивов и обострений и улучшение качества жизни пациентов [16; 20]. Реабилитационные мероприятия необходимо начинать уже с момента подтверждения диагноза, проводить весь период основного лечения и в течение 6 месяцев после его окончания [16]. Отбор пациентов для проведения реабилитационных мероприятий и их эффективность рекомендуют проводить с применением спирометрического критерия ОФV₁ и теста с шестиминутной ходьбой, который имеет значительную степень корреляции с качеством жизни [21; 22; 23] и с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с посттуберкулезными изменениями [17-19].

Перечень мероприятий по медицинской реабилитации для больных туберкулезом, по данным различных исследователей [16-20, 24], может включать комплекс упражнений лечебной физкультуры, лечебные прогулки, дыхательную гимнастику, ингаляционную бронхолитическую терапию и другие физиотерапевтические методы для повышения концентрации противотуберкулезных препаратов в очаге туберкулезного воспаления и стимуляции репаративных процессов.

Соответственно, с нашей точки зрения, факт отсутствия актуальных рекомендаций по реабилитации при туберкулезной инфекции требует скорейшего разрешения, особенно на фоне изданных двух версий методических рекомендаций по реабилитации при COVID-19, внесенной в перечень опасных для окружающих инфекций только в январе 2020 года⁷.

⁵Приказ Минтруда России от 31.10.2018 N 684н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-фтизиатр" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.11.2018 N 52737) Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_311651/ Ссылка активна на 24.01.2022.

⁶Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом". Доступно по: <https://base.garant.ru/70340750/> Ссылка активна на 24.01.2022.

⁷Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, утв. постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N 715. Доступно по: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=102158143&backlink=1&&nd=102089734>. Ссылка активна на 24.01.2022.

Кроме того, проблемой для качественного оказания реабилитационной помощи фтизиатрическим пациентам является отсутствие объективных критериев отбора и определения объема и набора необходимых мероприятий, а также критериев оценки состояния пациентов различных групп диспансерного наблюдения в динамике на фоне их проведения, что затрудняет работу врачей-фтизиатров в данном направлении.

В 2001 году, на 54-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была единогласно одобрена Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которая стала основой для описания и измерения здоровья и инвалидности. Разработка и апробация нормативных показателей и систем отчетности МКФ для использования в реабилитационном лечении, домашнем уходе, уходе за престарелыми, определении группы инвалидности ведется в настоящее время в разных странах [25], а также активно внедряется в России. Использование МКФ, содержащей информацию о функционировании и ограничении возможностей, повышает качество и объем информации о состоянии здоровья и проблем, связанных со здоровьем пациента [26,27]. МКФ может стать мерой комплексного контроля эффективности реабилитационных мероприятий, в том числе у больных туберкулезом. Однако шкала для обозначения величины и выраженности нарушения функций, используемая в МКФ [31] не совпадает с количественной оценкой стойких нарушений функций организма человека, используемой при проведении медико-социальной экспертизы, что также требует дальнейшей работы по синхронизации⁸.

Одной из проблем амбулаторного ведения больных туберкулезом является не редко наличие коморбидной или полиморбидной патологии [28-31], а также высокой частоты развития нежелательных реакций на фоне проведения длительной противотуберкулезной терапии, которая по данным различных авторов составляет от 7,7 до 90,5 % [32-36]. Соответственно, это требует проведения профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий по коррекции сопутствующей патологии, что затруднительно в связи с эпидемиологическими ограничениями у данной категории пациентов.

В учреждениях общей лечебной сети в связи с эпидемической опасностью таких пациентов выполнение указанного комплекса мероприятий не допустимо, что диктует необходимость наличия в штате противотуберкулезного учреждения более широкого спектра врачей-специалистов (например, врач-гастроэнтеролог, врач-эндокринолог, врач общей практики, врач-онколог, врач-стоматолог и т.д.), чем указанные в штатных нормативах в Порядке № 932⁶. Не менее актуальным является вопрос оказания стоматологической помощи больным туберкулезом [37] в амбулаторных условиях, которая не регламентируется ни одним нормативно-правовым документом [38]. Это повышает риск развития стоматологической патологии у лиц, страдающих туберкулезом легких, в связи с длительным приемом противотуберкулезных препаратов при отсутствии профилактических осмотров, плановой санации и своевременного протезирования [38, 39].

Психологическая реабилитация

Исследования в области психологической помощи во фтизиатрии немногочисленны, однако психологические факторы играют не менее важную роль как в развитии туберкулеза, так и в процессе излечения, поэтому психологическим аспектам реабилитационной помощи уделяется внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей [19; 20; 40; 41]. Психологическое сопровождение и медико-санитарное просвещение больных туберкулезом и их семей путем проведения групповых и индивидуальных консультаций повышает качество жизни, уровень доверия к медицинскому персоналу и приверженность к лечению [41; 42; 43].

Для достоверной оценки качества жизни и психологического состояния взрослых больных туберкулезом в исследованиях доказано применение различных методик (анкета SF-36 и госпиталя Святого Георгия, методика ТООЛ), показатели которых значительно снижены у больных и излеченных от туберкулеза в сравнении с здоровыми лицами [17]. У детей с туберкулезной инфекцией единые методологические подходы по оценке качества жизни отсутствуют [22]. В системе комплексной реабилитации детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания должны проводиться психокоррекционные мероприятия, направленные на повышение психоэмоциональной адаптации, способствующей профилактике рецидивов болезни в будущем [44]. По данным литературы знание врачами психологических проблем фтизиатрических пациентов, помогает строить доверительные отношения и преодолеть внутреннее сопротивление пациентов диагностике и лечению [40; 43].

⁸Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». Доступно по: <https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/orders/1386>. Ссылка активна на 24.01.2022.

Кроме того, сами сотрудники медицинских противотуберкулезных организаций, находящиеся в профессиональном контакте с источником туберкулеза, составляют отдельную группу диспансерного наблюдения лиц с риском развития туберкулеза⁹ и нуждаются в регулярном проведении курсов медико-психологической реабилитации для предотвращения профессионального выгорания и профилактики туберкулеза [45; 46]. Труд медицинских работников сопровождается воздействием на них целого ряда неблагоприятных для здоровья факторов, в том числе опасность инфицирования, различные виды излучения, вынужденная рабочая поза со статическими нагрузками, агрессивное отношение пациента¹⁰ [47]. По данным отечественной литературы доля медицинских работников противотуберкулезных учреждений, заболевших туберкулезом, находится в диапазоне 4–18% [48]. Дополнительным стрессовым фактором является работа в условиях эпидемии COVID-19 [49, 50], так как медицинские работники фтизиатрических учреждений вынуждены работать с нарастающим потоком пациентов в условиях напряжения эпидемической ситуации, связанной как с туберкулезом, так и с COVID-19, включенных в перечень инфекций опасных для окружающих⁷. Это диктует необходимость доступности психологической помощи для всех медицинских работников с целью профилактики синдрома профессионального выгорания [15; 45; 46; 47].

Социальная реабилитация

Анализ публикаций по социальной реабилитации пациентов с туберкулезом, в частности с ко-инфекцией ВИЧ, показал, что это направление динамично развивается [51].

На положительный и успешный исход заболевания оказывает немаловажное влияние повышение уровня медицинской информированности пациентов о своем заболевании [52; 53]. В ходе клинических бесед важно определение уровня

знаний пациентов об особенностях течения туберкулезного процесса с целью последующей информационной поддержки на доступном для их понимания уровне, а также использование методов информационно-образовательного воздействия на пациентов (организация встреч со специалистами, издание брошюр и т.д.) [54, 55].

При составлении социального портрета больного туберкулезом Баласанянц Г.С. и соавт. [56] установили, что наиболее социально уязвимой группой остаются неработающие лица трудоспособного возраста с табачной и алкогольной зависимостями. При использовании обычных организационных методов лечения туберкулеза, привлечь их к лечению часто бывает невозможно, что указывает на необходимость межведомственных усилий здравоохранения и социальных служб [55; 57]. В соответствии с Федеральным законом от 18 июня 2001 г. N 77-ФЗ¹¹, больные заразными формами туберкулеза, неоднократно нарушающие санитарно-противоэпидемический режим, а также умышленно уклоняющиеся от обследования в целях выявления туберкулеза или от лечения туберкулеза, на основании решений суда госпитализируются в медицинские противотуберкулезные организации для обязательных обследования и лечения в стационарных условиях. Однако, на практике существующая нормативно-правовая база по обеспечению защиты населения от туберкулеза не действует в связи с отсутствием алгоритмов взаимодействия участковой фтизиатрической службы, Роспотребнадзора, социальных служб, органов опеки и попечительства и правоохранительных органов (полиция, служба судебных приставов и т.д.) в случае отказа от обследования и лечения детей и взрослых, а также регламентированных сроков выполнения задач в рамках данного процесса всеми участниками, в том числе исполнения судебных решений по принудительному привлечению пациентов к обследованию и лечению.

В зарубежных публикациях также поднимается проблема недостаточного внимания со стороны государства к социальному, психологическому и экономическому влиянию длительного лечения на жизнь пациентов, низкий уровень информированности пациентов о своем заболевании, правилах поведения на фоне лечения, возможных осложнениях и последствиях туберкулеза в связи с тем, что в большинстве национальных программ не предусмотрено медицинское информирование как отдельная и значимая задача [58].

⁹Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н». Доступно по: <https://rg.ru/2019/06/21/minzdrav-prikaz127-site-dok.html>. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹⁰Федеральный закон от 28.12.2013 N 426-ФЗ (ред. от 30.12.2020) «О специальной оценке условий труда» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹¹Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001 N 77-ФЗ. Доступно по: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102071590>. Ссылка активна на 24.01.2022.

Проекты «Концепции развития в Российской Федерации системы комплексной реабилитации и абилитации лиц с инвалидностью, в том числе детей с инвалидностью, на период до 2025 года»¹² и «Федерального государственного стандарта по основным направлениям социальной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов»¹³, а также государственный стандарт на услуги по социальной реабилитации и абилитации инвалидов¹⁴, регламентируют порядок проведения комплексной реабилитационной помощи инвалидам и детям-инвалидам, не упоминая пациентов без стойких нарушений функций организма, нуждающихся в длительном проведении мероприятий комплексной реабилитации с целью предотвращения инвалидности и повышения качества жизни, к которым можно отнести больных туберкулезом. Больные туберкулезом имеют ограничения в общении, обучении и занятии трудовой деятельностью в связи с наличием у них заболевания, включенного в перечень опасных для окружающих⁷. При этом лечение туберкулеза имеет длительные сроки - до 26 месяцев при наличии множественной и широкой лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*¹⁵ [3; 4; 70]. Исходя из этого, больные туберкулезом могут быть приравнены к инвалидам в подходах к проведению комплекса реабилитационных мероприятий даже при отсутствии стойких расстройств функций организма, что в настоящее время не находит отражения в действующей нормативной-правовой документации и критериях по ведению больных.

Предложения по организации реабилитационной помощи в амбулаторном фтизиатрическом учреждении

В литературе есть указания на организационную модель, позволяющую решать вышеука-

занные задачи оказания комплексной медико-социальной и реабилитационной помощи [7], которая представлена на примере амбулаторного фтизиатрического учреждения Санкт-Петербурга, СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5», где с 1 января 2020 года на базе кабинета медико-социальной помощи было создано отделение медико-социальной помощи и реабилитации, согласованное с Комитетом Здравоохранения Санкт-Петербурга (утверждено новое штатное расписание с включением специалистов реабилитационного профиля - врач по лечебной физкультуре, врач-рефлексотерапевт, медицинская сестра по массажу, врачей-узких специалистов - врач-терапевт, врач общей практики, врач-гастроэнтеролог, врач-эндокринолог, врач-онколог, врач-кардиолог, а также специалиста по социальной работе). Эксклюзивность созданного отделения потребовала разработки всей регламентирующей документации, в том числе положения об отделении, функциональных обязанностей сотрудников, алгоритмов работы и маршрутизации, программ реабилитации. Одной из проблем стала разработка функциональных обязанностей специалиста по социальной работе в медицинской организации, так как профессиональный стандарт и разработанные программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации для таких сотрудников в настоящее время отсутствуют. Постановление Правительства РФ от 15 мая 2020 г. № 681¹⁶, регламентирующее осуществление выплат стимулирующего характера за особые условия труда и дополнительную нагрузку работникам организаций социального обслуживания, не коснулось социальных работников медицинских учреждений.

Медицинская реабилитация пациентов организована в соответствии с Порядком, имеет трехуровневую организацию и осуществляется посредством междисциплинарного взаимодействия сотрудников фтизиатрического, амбулаторно-консультативного отделения и отделения медико-социальной помощи и реабилитации в составе мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК)⁴ (Рис. 1).

¹⁶Постановление Правительства РФ от 15 мая 2020 г. № 681 «Об утверждении Правил предоставления в 2020 году иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации, при осуществлении выплат стимулирующего характера за особые условия труда и дополнительную нагрузку работникам стационарных организаций социального обслуживания, стационарных отделений, созданных не в стационарных организациях социального обслуживания, оказывающим социальные услуги гражданам...». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202005180006>. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹²Проект Концепции развития в Российской Федерации системы комплексной реабилитации и абилитации лиц с инвалидностью, в том числе детей с инвалидностью, на период до 2025 года. Доступно по: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/25/kontceptsia>. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹³Проект стандарта по основным направлениям реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов. Доступно по: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/25/7>. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹⁴ГОСТ Р 54738-2021. Национальный стандарт Российской Федерации. Реабилитация инвалидов. Услуги по социальной реабилитации инвалидов» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 04.06.2021 N 520-ст). Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200179832>. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹⁵Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. N 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/420248060>. Ссылка активна на 24.01.2022.



Рис. 1. Алгоритм работы мультидисциплинарной реабилитационной команды в амбулаторном фтизиатрическом учреждении.

Работа по медико-социальной реабилитации с пациентами, нарушающими режим лечения и уклоняющимися от обследования, проводится врачом-фтизиатром совместно со специалистом по социальной работе и медицинской сестрой медико-социальной помощи, а также привлечением сотрудников отделов опеки и попечительства, социальных служб, полиции, службы судебных приставов и прокуратуры, председателей ТСЖ и муниципальных служб.

Одним из главных механизмов реинтеграции и восстановления социальной роли в семье и обществе является сохранение трудоспособности и возвращение к профессиональной деятельности, возможность реализации которой зависит от состояния структур и функций организма¹⁷ [59].

Если лечебные и реабилитационные мероприятия в процессе основного курса лечения туберкулеза оказались неэффективными и пациент направляется на медико-социальную экспертизу для решения вопроса о признании его инвалидом, специалисты отделения медико-социальной помощи и амбулаторно-консультативного отделений обеспечивают необходимое для комплексной оценки состояния организма обследование на основе анализа клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых, психологических данных. После проведения медико-социальной экспертизы и признания пациента инвалидом, специалист по социальной работе оказывает консультацион-

ную помощь и осуществляет контроль выполнения рекомендаций ИПРА (индивидуальной программы реабилитации и абилитации), в том числе в части обеспечения ТСР [9-13].

В феврале 2021 года на основании положений Приказа МЗ РФ от 01.03.2012 № 181н16 и Методических рекомендаций МР 2.2.9.2310-07¹⁸ в структуре отделения был открыт кабинет психологической разгрузки для индивидуального и группового консультирования с целью профилактики синдрома профессионального выгорания у медицинских работников, проведения психотерапевтических и психогигиенических мероприятий у больных туберкулезом и контактных.

Таким образом, контингенты пациентов, направляемые в отделение медико-социальной помощи и реабилитации на всех этапах (диагностика, профилактика, лечение, реабилитация) диспансерного наблюдения разнообразны (сотрудники, пациенты из групп медицинского и социального риска, больные туберкулезом, лица, излеченные от туберкулеза, инвалиды). Для оптимизации и упорядоченности отбора, а также и определения перечня необходимых реабилитационных мероприятий на основании определения наиболее значимых факторы риска разработана анкета, содержащая вопросы по четырем направлениям (медицинское, психологическое, социальное и общественное) с суммарной оценкой от 0 до 10 баллов (Табл. 1).

¹⁷Приказ Минздравсоцразвития России от 01.03.2012 № 181н (ред. от 16.06.2014) «Об утверждении Типового перечня ежегодно реализуемых работодателем мероприятий по улучшению условий и охраны труда и снижению уровней профессиональных рисков». Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=233248>. Ссылка активна на 24.01.2022.

¹⁸Методические рекомендации МР 2.2.9.2310-07 от 18.02.2008 «Физиолого-эргономические требования к организации, оснащению и функционированию комплексов по восстановлению работоспособности работников различных видов трудовой деятельности». Доступно по: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4580. Ссылка активна на 24.01.2022.

Таблица 1

Значимые факторы риска для определения перечня реабилитационных мероприятий

Медицинские	Психологические	Социальные	Общественные
Возраст	Субъективная оценка здоровья	Трудовой статус	Жилищные условия
Группа диспансерного наблюдения	Удовлетворенность качеством жизни	Семейное положение	Наличие судимости
Сопутствующая хроническая патология	Наличие стресса	Миграционный статус	Наличие зависимостей
ВИЧ	Нарушение сна и аппетита	Доход	Нарушение режима лечения
Наличие инвалидности	Проявления эмоциональной лабильности и агрессии	Наличие в семье иждивенцев (инвалидов)	Состояние на учете в органах социальной защиты, отделе опеки и т.д.

Анкетирование позволяет выбрать приоритетные направления медико-профилактической, реабилитационной и социально-гигиенической работы, направленной на улучшение качества жизни и состояния здоровья пациентов [59]. В результате анкетирования каждому пациенту присваивался индивидуальный цифровой код, который наглядно определяет приоритетные направления работы и состав специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дальнейшая работа по совершенствованию нормативно-правовой базы в части комплексной реабилитации во фтизиатрии на амбулаторном этапе и развитию реабилитационной помощи для больных туберкулезом является актуальной и своевременной.

Учитывая вышесказанное, актуальными направлениями для дальнейших исследований являются:

- разработка и апробация на амбулаторном этапе базового набора МКФ для фтизиатрических пациентов;
- разработка индивидуального цифрового профиля пациента с целью оптимизации отбора и определения приоритетных направлений в профилактике и реабилитации;
- определение барьеров для получения доступа к медицинской помощи больных туберкулезом;
- совершенствование алгоритмов работы отделения медико-социальной помощи и реабилитации и межведомственного взаимодействия с учреждениями медико-социальной экспертизы, социальной сферы и правопорядка, а также государственными

и муниципальными структурами, как элемента общественной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реабилитация. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>. Ссылка активна на 24.01.2022.
2. Алексеенко С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний. М.: Академия Естествознания, 2015.
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МКБ 10: A15-A19, Год утверждения (частота пересмотра): 2020. Доступно по: <https://coinfection.net/wp-content/uploads/2020/02/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>. Ссылка активна на 24.01.2022.
4. Клинические рекомендации Туберкулез у детей, МКБ 10: A15-A19, Год утверждения (частота пересмотра): 2020. Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>. Ссылка активна на 24.01.2022.
5. Божков И. А., Корнева Н. В. Современная амбулаторная реабилитационная фтизиатрическая помощь. Научно-практическая конференция «Комплексная реабилитация и абилитация инвалидов». Ноябрь 27, 2020; Санкт-Петербург. Доступно по: <http://reabinconfer.ru/upload/Sbornik%20materialov%20konferentsii%20colour.pdf>. Ссылка активна на 24.01.2022.
6. Корнева Н. В., Врабий Д. А., Божков И. А. Отделение медико-социальной помощи - гарантированная поддержка во фтизиатрии. Специалист здравоохранения. 2020;21:23–26.

7. Божков И. А., Дикаев С. У., Севастьянов М. А., Белоколодова Т. И., Божков Н. И. Правовая регламентация полномочий лечащего врача при обеспечении средствами реабилитации лиц с ограниченными возможностями. Журнал правовых и экономических исследований. 2019;4:58–65. doi:10.26163/GIEF.2019.24.17.009.
8. Божков И. А., Севастьянов М. А., Гомберг В. Г. Медико-социальные аспекты недержания у лиц старшего возраста. Забайкальский медицинский вестник. 2019;1:119–134.
9. Божков И. А., Бронников В. А., Севастьянов М. А. Обеспечение инвалидов техническими средствами реабилитации: достоинства, недостатки, пути совершенствования. Социальное и пенсионное право. 2013;2:25–30.
10. Божков И. А., Дикаев С. У., Максимов А. В., Севастьянов М. А. Правовые аспекты наделяния фонда социального страхования российской федерации полномочиями по предоставлению инвалидам и отдельным категориям граждан из числа ветеранов технических средств реабилитации. Юридическая мысль. 2013;2(76):52–57.
11. Севастьянов М. А., Божков И. А., Юбрина И. В. Программа системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения (Федеральный проект «Старшее поколение» Национального проекта «Демография» 2019-2024). Перспективы реализации. Клиническая геронтология. 2021;27(1-2):25–32. doi:10.26347/1607-2499202101-02025-032
12. Севастьянов М. А., Коробов М. В., Владимирова О. Н., Вардосанидзе О. В., Божков А. А., Божков И. А. Правоприменительная практика по вопросам обеспечения пострадавших вследствие несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний техническими средствами реабилитации. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2014;3:31–40.
13. Севастьянов М. А., Коробов М. В., Владимирова О. Н., Божков И. А. Роль учреждений медико-социальной экспертизы в организации страхового обеспечения и реабилитации пострадавших на производстве. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017;1:11–18.
14. Божков И. А., Лучкевич В. С., Севастьянов М. А. Медико-социальный портрет работников современного табачного производства. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005;6(1):56–59.
15. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020). Доступно по: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf. Ссылка активна на 24.01.2022.
16. Математическая модель медицинской реабилитации больных с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2019;4:75–76.
17. Чушкин М. И., Попова Л. А., Мандрыкин С. Ю., Карпина Н. Л. Использование нагрузочных тестов и физических тренировок в легочной реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021;98(1):64-70. doi:10.17116/kurort20219801164.
18. Marcela Muñoz-Torrico et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2016;42(5):374–385. doi: 10.1590/S1806-37562016000000226.
19. Onno W. Akkerman. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 92:10–14. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.029.
20. Mahler B., Croitoru A. Pulmonary rehabilitation and tuberculosis: a new approach for an old disease. Pneumologia. 2019;68:107–113. doi:10.2478/pneum-2019-0024•68•2019•107-113.
21. Черников А. Ю., Землянских Л. Г. Качество жизни пациентов с гранулематозным поражением органов дыхания при саркоидозе и туберкулезе. Туберкулез и болезни легких. 2016;12:48–52. doi:10.21292/2075-1230-2016-94-12-48-52
22. Захарова Е.В. Качество жизни и отношение к болезни детей и подростков с туберкулезной инфекцией. Интернет-журнал «Мир науки. 2018;6:1–19. Доступно по: <https://mir-nauki.com/PDF/07PSMN618.pdf>. Ссылка активна на 24.01.2022.
23. Применение метода измерения качества жизни для оценки эффективности психологического консультирования (на примере прикладного исследования) Любаева Е. В. Вестник международного центра исследования качества жизни. 2016;27-28:44–49.
24. Пономаренко Г. Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2020.
25. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Доступна по: <http://who-fic.ru/icf/>. Ссылка активна на 24.01.2022.

26. Севастьянов М. А., Коробов М. В., Владимирова О. Н., Балобина Э. В., Божков И. А. Возможности применения положений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при определении показаний к назначению технических средств реабилитации. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2013;4:68–72.
27. Пузин С. Н., Гречко А. В., Пряников И. В. Медико-социальная реабилитация как основа преодоления ограничений жизнедеятельности граждан с нарушением здоровья и их социализации. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019;1(3):44–53. doi:10.36425/2658-6843-2019-2019-3-44-53
28. Катичева А. В., Браженко Н. А., Браженко О. Н., Железняк С. Г., Цыган Н. В. Туберкулез органов дыхания, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких, - актуальная проблема фтизиатрии Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;1(69):185–190. doi:10.17816/brmma25990
29. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(3):32-40. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40
30. Аскарлова Р. И., Отажонов Ш. З. Туберкулез на фоне сопутствующей патологии. European Science. 2020;3(52):106–108.
31. Савинцева Е. В., Быханова Т. И., Самигуллина И. Р. Проблема туберкулеза и сахарного диабета. Синергия Наук. 2019;33:346–351.
32. Павлова М. В., Ершова Е. С., Виноградова Т. И., Сапожникова Н. В., Заболотных Н. В., Гришко А.Н. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. Медицинский альянс. 2017;4:23–29.
33. Долгушина А. И., Волчегорский И. А., Новоселов П. Н., Ушкарева Э. В., Олевская Е. Р., Кузнецова А. С. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 116–124. doi:10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124
34. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие. Санкт-Петербург: Тактик-Студио; 2015.
35. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(6):22-29. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29.
36. Родина О. В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2021;1:77–91.
37. Банченко Г. В., Флейшер Г. М., Суворов К. А. Особенности лечения заболеваний полости рта у больных туберкулезом. Клиническая стоматология. 2012;1(61):22–27.
38. Гажва С. И., Заплутанова Д. А., Еремеев А. Ф. Выявление факторов риска развития стоматологических заболеваний у больных туберкулезом. Современные проблемы науки и образования. 2015;2(1):126.
39. Лунина Н. А., Великая О. В., Ипполитов Ю. А., Кунин В. А. Стоматологический статус пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом лёгких. Современные проблемы науки и образования. 2016;2:97.
40. Петунова С. А. Психосоциальные особенности отношения к заболеванию больных туберкулезом легочной локализации. Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2015;11(4):60–78.
41. Стрельцов В. В., Золотова Н. В., Баранова Г. В., Ахтямова А. А. Психологическая реабилитация больных туберкулезом легких на различных этапах терапии. Консультативная психология и психотерапия. 2015;2(86):57–77. doi:10.17759/cpp.2015230204
42. Zhaojia Xu, Wenwei Chen, Xiaosong Li. Effects of comprehensive nursing intervention combined with respiratory functional exercises on pulmonary function and self-care ability in patients with pulmonary tuberculosis: results of a randomized trial. Annals of Palliative Medicine. 2021 Jul;10(7):7543-7550. doi: 10.21037/apm-21-1178
43. Москвичева М. Г., Радзиховская М. В.. Сравнительная оценка качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих первичную специализированную медицинскую помощь на амбулаторном и стационарном этапах (по данным социологического опроса). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2015;3:104–109.
44. Захарова Е.В. Психосоциальная характеристика детей и подростков с туберкулезной инфекцией (обзор исследований). Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2020;8 (186):371–377. doi:10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p371-377.
45. Сысоев П. Г., Русских О. Е., Савинцева Е. В., Александров А. Ю. Профессиональное выгорание у врачей фтизиатров. VII межрегиональная научно - практическая конференция с международным участием; Март 16, 2018; Тверь.

46. Ведешкина Т. В., Кафтаева М. А. Синдром эмоционального выгорания у сотрудников противотуберкулезного учреждения. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2019;3:76–77.
47. Пфау Т. В., Бозыкова А. О. Нервно-психическая устойчивость как ресурс преодоления профессионального стресса у врачей разных специальностей. Вестник Хакасского государственного университета им. Н. Ф. Катанова. 2015;12:131–134.
48. Петрухин Н. Н., Логинова Н. Н., Андреев О. Н., Гребеньков С. В., Бойко И. В., Орницан Э. Ю. Проблема туберкулеза легких у работников лечебно-профилактического звена здравоохранения в Северо-Западном федеральном округе. Пульмонология. 2019; 29 (5): 590–595. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-5-590-595
49. Жаркова В.В. Эффективность труда и мотивация персонала при работе с COVID-19 в медицинских организациях. Скиф. Вопросы студенческой науки. 2020;11(51):403–407.
50. Севастьянов М. А., Божков И. А., Бондарев С. А., Владимирова О. Н., Диделев А. В., Пономаренко Г. Н. Связь заболевания новой коронавирусной инфекцией с профессией, медико-социальная экспертиза и реабилитация пострадавших на производстве. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(3;103):109–115. DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-109-115
51. Аликеева Э. А., Исмаилов Ж. К., Берикова Э. А., Арингазина А. М., Садыкова Л. А. Медико-социальное сопровождение пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017;2:108–113.
52. Захарова Е. В. Комлаентность подростков с туберкулезной инфекцией. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2020;8(1;28):46–55. doi: 10.23888/humJ2020146-55.
53. Мордык А. В., Удалова Т. Ю., Ситникова С. В., Пузырева Л. В., Леденева Т. Н. Личность пациента туберкулез/ВИЧ. Дальневосточный медицинский журнал. 2016;1:50–53.
54. Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. Туберкулез и болезни легких. 2015;(4):4-9.
55. Пьянзова Т. В., Вежнина Н. Н. Мероприятия по повышению приверженности лечению больных туберкулезом в Российской Федерации. Медицина в Кузбассе. 2014;13(3):5–10.
56. Баласанянц Г. С., Божков И. А., Бучкина Н. Н., Гуткин М. Г., Деревянко А. В., Зайцев А. В., Новицкая И. Н., Сеницын А. В., Щедрина С. В. Социальный портрет больного туберкулезом в мегаполисе. Кубанский научный медицинский вестник. 2020;27(6):94–108. doi:10.25207/1608-6228-2020-27-6-94-108
57. Зайцева Е. В., Божков И. А., Витовская М. Л., Сергеева М. Б., Юбрина И. В., Врабий Д. А. Особенности работы по ведению больных туберкулезом, уклоняющихся от обязательного лечения. Материалы VIII конгресса Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием. Ноябрь, 25–27; 2019, Санкт-Петербург. Доступно по: 2019;S3:113–114. http://nasph.ru/2019/tezisy_naf_2019_1.pdf Ссылка активна на 24.01.2022.
58. Blessina A. K. Rehabilitation of treated TB patients: Social, psychological and economic aspects International Journal of Mycobacteriology. 2016;5(1):129–130. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.021.
59. Малинин А. М., Божков И. А., Андреева Д. А. Экономическое обоснование эффективности персонифицированного (индивидуального) подбора технических средств реабилитации. Вестник Российской академии естественных наук (Санкт-Петербург). 2015;3:60–64.

REFERENCES

1. Rehabilitation. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>. Accessed January 24, 2022.
2. Alekseenko S. N., Drobot E. V. Prevention of diseases // М.: Academy of Natural Sciences, 2015. (In Russ).
3. Clinical guidelines «Tuberculosis in adults», 2020. (In Russ). Available at: <https://coinfection.net/wp-content/uploads/2020/02/kr-tuberkulez-u-vzroslyh-2020.pdf>. Accessed January 24, 2022.
4. Clinical guidelines «Tuberculosis in children», 2020. (In Russ). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>. Accessed January 24, 2022.
5. Bozhkov I. A., Korneva N. V. Modern outpatient rehabilitation TB care. Conference «Comprehensive rehabilitation and habilitation of the disabled». November 27, 2020; Saint Petersburg. (In Russ). Available at: <http://reabinconfer.ru/upload/Sbornik%20materialov%20konferentsii%20colour.pdf> Accessed January 24, 2022.
6. Korneva N. V., Vrabii D. A., Bozhkov I. A. Department of medical and social assistance - guaranteed support in phthisiology. Spetsialist Zdravookhraneniya. 2020;21:23–26.
7. Bozhkov I. A., Dikaev S. U., Sevastyanov M. A., Belokolodova T. I., Bozhkov N. I. Legal regulation of treating physician's powers in providing disabled persons with means of rehabilitation. Journal of Legal and Economic Studies, 2019, 4: 58–65. (In Russ.). doi:10.26163/GIEF.2019.24.17.009

8. Bozhkov I. A., Sevastyanov M. A., Gomberg V. G. Medico-social aspects of incontinence – at the faces of the senior generation. *Transbaikalian medical bulletin*. 2019;1:119–134. (In Russ.).
9. Bozhkov I. A., Bronnikov V. A., Sevastyanov M. A. Provision of technical means of rehabilitation to invalids: merits, drawbacks, ways of improvement. *Social and Pension Law*. 2013;2:25–30. (In Russ.).
10. Bozhkov I. A., Dikaev S. U., Maksimov A. V., Sevastyanov M. A. Legal aspects of giving the social insurance fund of the Russian Federation the authority to provide disabled people and certain categories of citizens among veterans with technical means of rehabilitation. *Legal thought*. 2013;2(76):52–57. (In Russ.).
11. Sevastianov M. A., Bozhkov I. A., Yubrina I. V. Elderly people system support and life quality improvement program (the «Older generation» federal project of the «Demography» national project in 2019–2024): perspectives of implementation. *Clin Gerontol*. 2021;27(1–2):25–32. doi:10.26347/1607-2499202101-02025-032
12. Sevastianov M. A., Korobov M. V., Vladimirova O. N., Vardosanidze K. V., Bozhkov A. A., Bozhkov I. A. Practice for ensuring injured due to accidents at work and occupational diseases assistive rehabilitation devices. *Vestnik vserossiiskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noi ehkspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii*. 2014;3:31–40. (In Russ.).
13. Sevastianov M. A., Korobov M. V., Vladimirova O. N., Bozhkov I. A. The role of institutions of medical and social expertise in the organization of social insurance and the rehabilitation of injured at work. *Vestnik vserossiiskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noi ehkspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii*. 2017;1:11–18. (In Russ.).
14. Bozhkov I. A., Luchkevich V. S., Sevastyanov M. A. Medical-social picture of the workers of modern tobacco enterprise. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im I.I. Mechnikova*. 2005;6(1):56–59. (In Russ.).
15. Temporary guidelines “Medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (07/31/2020). Available at: https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf Accessed January 24, 2022.
16. Chernikov A. Yu., Zemlyanskikh L. G. Mathematical model of medical rehabilitation of patients with granulomatous lesions of the respiratory organs in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolvaniya*. 2019;4:75–76. (In Russ.).
17. Chushkin MI, Popova LA, Mandrykin SYu, Kaprina NL. Use of exercise tests and physical training in pulmonary rehabilitation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2021;98(1):64–70. (In Russ). DOI: 10.17116/kurort20219801164
18. Marcela Muñoz-Torrico et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42(5):374–385. doi: 10.1590/S1806-37562016000000226
19. Onno W. Akkerman. Rehabilitation, optimized nutritional care, and boosting host internal milieu to improve long-term treatment outcomes in tuberculosis patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020;92:10–14. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.029
20. Mahler B., Croitoru A. Pulmonary rehabilitation and tuberculosis: a new approach for an old disease. *Pneumologia*. 2019; 68:107–113. doi:10.2478/pneum-2019-0024•68•2019•107-113
21. Chernikov A. Yu., Zemlyanskikh L. G. Life quality of patients with granulomatous respiratory lesions suffering from sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(12):48–52. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2016-94-12-48-52
22. Zakharova E. V. (2018). Quality of life and attitude to the disease of children and adolescents with tuberculosis infection. *World of Science. Pedagogy and psychology*, [online] 6(6). (In Russ.). Available at: <https://mir-nauki.com/PDF/07PSMN618.pdf> Accessed January 24, 2022.
23. Lyubaeva E. V. Application of quality of life assessment to measure the effect of psychological counseling. *Bulletin of the Multinational Center for Quality of Life Research*. 2016;27-28:44–49. (In Russ.).
24. Ponomarenko G. N. *Physical and Rehabilitation Medicine: National Guide* / Ed. G. N. Ponomarenko - Moscow: GEOTAR-Media, 2020.
25. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Available at: <http://who-fic.ru/icf/>. Accessed January 24, 2022.
26. Sevastianov M. A., Korobov M. V., Vladimirova O. N., Balobina E. V., Bozhkov I. A. The possibilities of using the requirements of the international classification of functioning, disability and health in prescription of the assistive rehabilitation devices. *Vestnik vserossiiskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noi ehkspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii*. 2013;4:68–72. (In Russ.).
27. Puzin S. N., Grechko A. V., Pryanikov I. V., Shurgaya M. A., Pogosyan G. E. Medical-social rehabilitation as the basis of overcoming the limitations of living activities of citizens with disturbances of health and their socialization. *Physical*

- and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2019;1(3):44–53. (In Russ.). doi:10.36425/2658-6843-2019-2019-3-44-53
28. Katicheva A. V., Brazhenko N. A., Brazhenko O. N., Zheleznyak S. G., Tsygan N. V. Respiratory tuberculosis associated with chronic obstructive lung disease - actual problem of modern phthisiology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(1):185–190. doi:10.17816/brmma25990.
29. Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G. Specific features of system inflammatory response syndrome and nutritional status in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(3):32–40. (In Russ) doi:10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40.
30. Askarova R. I., Otajanov Sh. Z. Tuberculosis due to concomitant pathology. *European Science*. 2020;3(52):106–108. (In Russ.).
31. Savintseva E. V., Byhanova T. I., Samigullina I. R. The problem of tuberculosis and diabetes. *Sinergiya nauk*. 2019;33:346–351. (In Russ.).
32. Pavlova M. V., Ershova E. S., Vinogradova T. I., Sapozhnikova N. V., Zabolotnykh N. V., Grishko A. N. Modern trends in treatment of drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskii al'yans*. 2017;4:23–29. (In Russ.).
33. Dolgushina A. I., Volchegorsky I. A., Novoselov P. N., Ushkareva E. V., Olevskaya E. R., Kuznetsova A. S. Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(8):116–124. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124.
34. Balasanyants G. S., Sukhanov D. S. Side effects of anti-tuberculosis drugs and methods for their elimination: a study guide. St. Petersburg: Tactic-Studio; 2015. (In Russ.).
35. Ivanova D. A., Borisov S. E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):22–29. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29
36. Rodina O. V. Adverse events of chemotherapy in tuberculosis with multidrug resistant mycobacteria. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya*. 2021;1:77–91. (In Russ.).
37. Banchenko G. V., Fleisher G. M., Suvorov K. A. Specifics of stomatopathy treatment of the patients. *Clinical Dentistry*. 2012;1(61):22–27. (In Russ.).
38. Gazhva S. I., Zaplutanova D. A., Eremeev A. F. Identification risk factor for dental diseases in patients with tuberculosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;2(1):126. (In Russ.).
39. Lunina N. A., Velikaya O. V., Ippolitov Y. A., Kunin V. A. Stomatological status of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis patients. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;2:97. (In Russ.).
40. Petunova S. A. Psychosocial characteristics of attitude toward disease in patients with pulmonary localization of tuberculosis. *The Bulletin of Chuvash Psychiatry and Psychology*. 2015;11(4):60–78. (In Russ.).
41. Streltsov V. V., Zolotova N. V., Baranova G. V., Akhtyamova A. A. Psychological rehabilitation of patients with pulmonary tuberculosis at different stages of therapy. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2015;2(86):57–77. (In Russ.). doi:10.17759/cpp.2015230204
42. Zhaojia Xu., Wenwei Chen, Xiaosong Li. Effects of comprehensive nursing intervention combined with respiratory functional exercises on pulmonary function and self-care ability in patients with pulmonary tuberculosis: results of a randomized trial. *Annals of Palliative Medicine*. 2021 Jul;10(7):7543–7550. doi:10.21037/apm-21-1178
43. Moskvicheva M. G., Radzikhovskaya M. V. Compare the life quality of HIV-infected patients receiving primary specialized medical care on an outpatient and inpatient basis, according to the sociological survey. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2015;3:104–109. (In Russ.).
44. Zakharova E. V. Psychosocial characteristics of children and adolescents with tuberculosis infection (review of studies). *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2020;8 (186):371–377. doi:10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p371-377.
45. Sysoev P. G., Russkikh O. E., Savintseva E. V., Aleksandrov A. Yu. Occupational burnout in phthisiatricians. Paper presented at: VII interregional scientific conference with international participation dedicated to World TB Day; March 16, 2018; Tver'. (In Russ.).
46. Vedeshkina T. V., Kaftaeva M. A. Emotional burnout syndrome among employees of anti-tuberculosis institution. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya*. 2019;3:76–77. (In Russ.).
47. Pfau T. V., Bozykova A. O. Neuropsychological stability as a resource to overcome the occupational stress of doctors of different specialties. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova*. 2015;12:131–134. (In Russ.).
48. Petrukhin N. N., Loginova N. N., Andreyenko O. N., Greben'kov S. V., Boyko I. V., Ornitسان E. Yu. Pulmonary tuberculosis in healthcare workers of the North-West Federal District. *Pulmonologiya*. 2019;29(5):590–595. (In Russ.). doi:10.18093/0869-0189-2019-29-5-590-595
49. Zharkova V. V. Labor efficiency and staff motivation when working with COVID-19 in medical organizations. *Sciif. Questions of students science*. 2020;11(51):403–407. (In Russ.).

50. Sevastianov M. A., Bozhkov I. A., Bondarev S. A., Vladimirova O. N., Didelev A. V., Ponomarenko G. N. The connection of the disease with a new coronavirus infection with the profession, medical and social examination and rehabilitation injured at work. *Medical science and education of ural*. 2020;21(3;103):109–115. (In Russ.).
51. Alikeyeva E. A., Ismailov Z. K., Berikova E. A., Aringazina A. M. Medico – social support of patients with hiv – associated tuberculosis. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2017;2:108–113. (In Russ.).
52. Zakharova E. V. Compliance of teenagers with tuberculosis infection. *Personality in a changing world: health, adaptation, development*. 2020; 8(1;28):46–55. (In Russ.).
53. Mordyk A. V., Udalova T. Yu., Sitnikova S. V., Puzyreva L. V., Ledeneva T. N. Identity of a patient with tuberculosis/HIV. *Far East Medical Journal*. 2016;1:50–53. (In Russ.).
54. Belostotsky A. V., Kasaeva T. C., Kuzmina N. V., Nelidov N. V. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(4):4-9. (In Russ.).
55. Pyanzova T. V., Vezhnina N. N. Activities to improve adherence to tb treatment in the Russian Federation. *Medicine in Kuzbass*. 2014;13(3):5–10. (In Russ.).
56. Balasaniants G. S., Bozhkov I. A., Buchkina N. N., Gutkin M. G., Derevyanko A. V., Zaitsev A. V., Novizkya I. N., Sinizyn A. V., Shchedrina S.V. Social profile of tuberculosis in urban area. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(6):94-108. (In Russ.). doi:10.25207/1608-6228-2020-27-6-94-108.
57. Zaitseva E. V., Bozhkov I. A., Vitovskaya M. L., Sergeeva M. B., Yubrina I. V., Vrabii D. A. Features of the work on the management of patients with tuberculosis, evading mandatory treatment. Paper presented at: VIII Congress of the National Association of TB Physicians with International Participation. November 25–27, 2019; Saint Petersburg. (In Russ.).
58. Blessina A. K. Rehabilitation of treated TB patients: Social, psychological and economic aspects *International Journal of Myco bacteriology*. 2016;5(1):129–130. doi:10.1016/j.ijmyco.2016.11.021.
59. Malinin A. M., Bozhkov I. A., Andreeva D. A. Economic Feasibility of Individualized Selection of Technical Facilities for Rehabilitation. *Herald of Education and Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. 2015;3:60–64. (In Russ.).

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ДИСКИНЕЗИИ

Кушнир Г. М., Иошина Н. Н., Коробова А. А., Безрук М. В.

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Коробова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: korobova_anya@mail.ru

For correspondence: Anna A. Korobova, PhD, associate professor of the department of nervous diseases and neurosurgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: korobova_anya@mail.ru

Information about authors:

Korobova A. A., <http://orcid.org/0000-0002-4454-614X>

Ioshina N. N., <http://orcid.org/0000-0003-1843-9268>

Kushnir G. M., <http://orcid.org/0000-0002-9237-4629>

Безрук М. В., <https://orcid.org/0000-0003-3778-1085>

РЕЗЮМЕ

Представлена обзорная статья, посвящённая редкому виду гиперкинезов – пароксизмальным дискинезиям (ПД). Продемонстрирована эволюция взглядов на вопросы этиологии, патогенеза ПД, вариантов и критериев классификации, генетические факторы, связанные с ПД. Также рассмотрены варианты клинических форм ПД: кинезиогенная, некинезиогенная, обусловленная физической нагрузкой, гипногенная, доброкачественный тортиколлис младенцев. Выделены основные причины возникновения вторичных ПД. Описаны современные подходы к вопросам диагностики, дифференциальной диагностики и лечения различных вариантов ПД.

PAROXYSMAL DYSKINESIA

Kushnir G. M., Ioshina N. N., Korobova A. A., Bezruk M. V.

Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

A review concerning a rare type of hyperkinesia - paroxysmal dyskinesia (PD) – is presented. The evolution of views on the etiology, pathogenesis of PD, variants and classification criteria, and genetic factors associated with PD are demonstrated. The variants of clinical forms of PD are also investigated: kinesigenic, non-kinesigenic, exercise-induced, hypnogenic, and benign paroxysmal torticollis of infancy. The main causes of secondary PD are highlighted. Modern approaches to the issues of diagnosis, differential diagnosis and treatment of various PD variants are described.

Key words: paroxysmal dyskinesia, dystonia, kinesigenic dyskinesia, non-kinesigenic dyskinesia.

Пароксизмальные дискинезии – гетерогенная и полиморфная группа гиперкинезов, проявляющихся различными по длительности приступами непроизвольных движений, патологических поз без нарушения сознания.

В связи с различными подходами к данной проблеме, в разное время в литературе сформировалось большое количество синонимов, отражающих одно и то же патологическое состояние, таких как пароксизмальные дистонии, периодические дистонии, кинезиогенный хореоатетоз, корковые судороги, интенционные судороги, интенционная судорога Рюльфа и другие [1]. В настоящий момент общепринятым является использование диагноза «пароксизмальная дискинезия».

Первое описание данной патологии принадлежит английскому неврологу Н. Gowers, который в 1901 году продемонстрировал 3 случая пароксизмальной дискинезии, являющейся по мнению учёного проявлением эпилепсии. Более полное описание приступов представил в 1913 году не-

мецкий невролог J.Rülf [1], опубликовавший свои наблюдения пациента, страдающего тоническими судорожными припадками без потери сознания, которые начинались при инициации движения (во время ходьбы или игры на рояле). Также исследователь описал схожие клинические проявления у отца, брата и сестры больного и обозначил патологию как «интенционную корковую судорогу». Впоследствии, он представил и несколько спорадических случаев со сходной клиникой.

В отечественной литературе впервые проблему осветил С. Н. Давиденков в 1956 году, дав описание клинического случая пациента с пароксизмальной кинезиогенной дискинезией [2].

Подходы к классификации ПД со временем значительно менялись. В настоящее время для наиболее полной характеристики приступов используют комбинированный подход, классифицируя пароксизмы по следующим критериям:

- А. Длительность приступа:
1. короткие (до 5 минут),

2. длительные (от 2 минут до 4 часов),
3. промежуточные (приступы 5-30 минут).
- В. Локализация гиперкинезов:
 1. фокальные,
 2. сегментарные,
 3. мультифокальные,
 4. унилатеральные,
 5. генерализованные.
- С. Этиология:
 1. первичные,
 2. вторичные.
- Д. По условиям возникновения:
 1. пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (ПКД),
 2. пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (ПНКД),
 3. пароксизмальная дискинезия, вызываемая физической нагрузкой,
 4. пароксизмальная гипногенная дискинезия (ПГД),
 5. доброкачественный пароксизмальный тортиколлис младенцев (ДПТ)

В практическом применении наиболее часто используется характеристика дискинезии по условиям возникновения, однако и она остается дискуссионной [2]. Это обусловлено тем, что некоторыми авторами ставится под вопрос критерий кинезиогенности, так как иногда можно наблюдать сочетание кинезиогенных и некинезиогенных приступов у одного и того же пациента.

Нейрофизиология пароксизмальных дискинезий

В настоящее время продолжается изучение структур нервной системы, поражение которых приводит к развитию пароксизмальных дискинезий – очевидна обусловленность ПД дисфункцией базальных ядер, что подтверждается характерной клинической картиной в сочетании с отсутствием эпилептической активности на ЭЭГ. Данные последних исследований подтверждают вовлечение в патогенез ПД других отделов ЦНС (кора больших полушарий, мозжечок, таламус) [3].

По данным результатов серии исследований, проведенных в Китае, отмечена связь между ПКД и изменениями на МРТ головного мозга [3]. Так, например, у обследованных больных были выявлены множественные структурные аномалии, затрагивающие различные зоны головного мозга: подкорковые области, включая базальные ганглии и таламус, области коры головного мозга, включая моторную, соматосенсорную, премоторную кору и правую нижнюю лобную извилину. При проведении функциональной МРТ (фМРТ) (3.0 Тесла), изучались функциональные свойства нейронных сетей головного мозга [4]. Были продемонстрированы отличия в функционировании головного мозга у пациентов с ПКД и контроль-

ной группой – ускорение передачи и обработки сигналов, ослабление нормального тормозящего воздействия на базальные ганглии и таламус, что приводит к перевозбуждению структур таламо-кортикального комплекса и, как следствие, возникновению гиперкинезов.

Интересным является также выявление изменений в функционировании обеих верхних лобных извилин, левой средней лобной, правой нижней лобной извилин, обеих верхних теменных долек и левой надкраевой извилины. Данные области отвечают за формирование центральной исполнительной сети [5], то есть, играют решающую роль в выполнении, контроле и сдерживании выполнения задач. Дисфункцией этих зон можно объяснить возникновение у пациентов с ПКД своеобразной сенсорной ауры (парестезии), предшествующей приступу, а также наличие «корригирующих жестов» – больные пытаются сдерживать гиперкинезы, прекратив движение и, например, удерживать пораженную конечность здоровой и т.д.

Первичные пароксизмальные дискинезии

В основе первичных дискинезий, как кинезиогенных, так и некинезиогенных лежат генетические аномалии. Основные выделенные гены – PRRT2, MR-1 и SLC2A1. Однако вовлечение данных генов не специфично для ПД и может встречаться при других неврологических заболеваниях. В настоящее время изучаются и другие, более редко встречающиеся генетические дефекты, например, в GNAO1 и ADCY5 [6], PDE2A [7] генах.

PRRT2 (богатый пролином трансмембранный белок-2). Данная мутация ассоциирована в первую очередь с ПКД [8]. Проведенные исследования показали избирательную локализацию эндогенного белка PRRT2 в пресинаптических окончаниях и его участие в образовании комплекса SNARE (трансмембранного комплекса, обеспечивающего, связь нейромедиатора с клеткой-мишенью) во вставочных тормозных нейронах мозжечка (клетках Гольджи) [9]. Генетический и фенотипический анализ, проведенный в 2019 году, показал, что носители мутации PRRT2 имели более ранний возраст начала, более длительные приступы и большую долю двусторонних симптомов, чем пациенты, у которых мутация в данном гене не была выявлена [10]. Эта мутация также может наблюдаться у пациентов с ПД, ассоциированной с физическими нагрузками, ПНКД. Кроме того, была выявлена взаимосвязь данной мутации с гемиплегической мигренью, детскими абсансами, пароксизмальным тортиколлисом, фебрильными судорогами.

MR-1 (регулятор миофибриллогенеза). Вероятно, ассоциирован преимущественно с ПНКД

[11,12], так как у пациентов с ПКД данная мутация была выявлена только в сочетании с PRRT2 [13].

SLC2A1. Данная мутация является аутосомно-доминантной, однако в 90% случаев возникает de novo и приводит к развитию метаболического заболевания – синдрома дефицита церебрального транспортера глюкозы типа 1 (GLUT-1) [14], который проявляется ПКД, дискинезией физической нагрузки [13], эпилепсией, микроцефалией, задержкой психоречевого развития [14].

PDE2A, двуаллельный вариант является причиной рефрактерной ПД с ранним началом с когнитивными нарушениями. Пациенты также могут страдать и эпилепсией [7].

Вторичные пароксизмальные дискинезии

Вторичные ПД возникают вследствие других заболеваний нервной системы (рассеянный склероз, детский церебральный паралич, черепно-мозговые травмы, энцефалиты, цереброваскулярные заболевания, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Паркинсона и др.) и/или соматической патологии (метаболические нарушения, гипопаратиреоз, тиреотоксикоз и др.). Вторичные ПД различны по характеристикам (кинезиогенные, некинезиогенные, разной длительности и локализации). В отличие от первичных дискинезий в целом имеют худший прогноз. Могут сопровождаться другими симптомами поражения нервной системы в соответствии с основным заболеванием. Например, в описании клинического случая пациента с псевдогипопаратиреозом [15] отмечалось сочетание пароксизмальной дискинезии, фокальных и вторично-генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, тетании. После коррекции уровня кальция крови и витамина D3 эпизоды возникновения насильственных движений полностью регрессировали.

Также интересным является тот факт, что воздействие провоцирующего фактора может вызвать развитие ПД у ранее не имеющих гиперкинезов пациентов с генетически-обусловленной предрасположенностью к ПД. Был описан клинический случай пациента с гемиплегической мигренью и дефицитом GLUT-1, у которого при переходе на кетогенную диету появилась клиника пароксизмальной дискинезии [16].

Клинические варианты пароксизмальных дискинезий

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия.

Резкие, неподготовленные движения как фактор, запускающий приступы дискинезий, были впервые описаны Kertesz в 1967 году, что он назвал «пароксизмальным кинезиогенным хореоатетозом». Приступы насильственных движений провоцируются резким вздрагиванием или неподготовленным движением после периода покоя.

Могут повторяться часто (до 100 раз в сутки и более), имеют тенденцию к урежению после полового созревания с возможностью достижения ремиссии – до 50% случаев [17]. Гиперкинез носит дистонический характер, иногда в сочетании с баллизмом, хореей и может быть фокальным, сегментарным или генерализованным. Приступу может предшествовать либо сопровождать сенсорная аура в виде парестезий. После приступа отмечается рефрактерный период, когда даже при провокации приступы не возникают. М. К. Bruno и соавт. в 2004 году были предложены новые критерии диагностики ПКД, включающие определение наличия пароксизмальных эпизодов хореей и/или дистонии, присутствие кинезиогенного триггера, короткую продолжительность приступов (менее 1 минуты), возраст начала от 1 до 20 лет, отсутствие боли или нарушения сознания и положительная реакция на противосудорожные препараты, модулирующие потенциалзависимые натриевые каналы (фенитоин, карбамазепин) [18].

Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия.

Впервые описана Mount and Reback в 1940 году. Клинические проявления более вариабельны, чем ПКД, и включают комбинацию дистонии, хореей и атетоза, которые чаще начинаются односторонне, а затем могут распространяться и на другую сторону. Приступы обычно провоцируются употреблением алкоголя, курением, длительным стрессом, гипервентиляцией или депривацией сна [17] и длятся обычно от 10 минут до 1 часа. Частота приступов от 3 в день до 2 в год [2]. Сознание сохранено. В случае вовлечения мимической мускулатуры может нарушаться речь [1]. Вне приступа неврологический статус соответствует норме. Пациенты часто отмечают предчувствие приступа в виде онемения конечностей, скованности, беспокойства и головной боли. Дебют обычно в раннем детском возрасте.

Пароксизмальная дискинезия, вызванная физической нагрузкой.

Характеризуется возникновением пароксизмальных эпизодов дистонии и хореей после продолжительных физических упражнений. Описание трёх членов одной семьи, имеющих аналогичные клинические проявления, впервые дал Lance в 1977 году. Типичная длительность пароксизмов 5–30 минут. Приступ чаще начинается с конечности, задействованной в длительной физической работе (обычно – с ноги). Частота пароксизмов зависит от уровня физических нагрузок и воздействия других провоцирующих факторов (таких как голод, стресс) [19], варьируя от ежедневных приступов до нескольких эпизодов в месяц [19]. Дебют обычно в раннем детстве, реже в молодом возрасте.

Пароксизмальная гипногенная (ночная) дискинезия.

Это приступы, характеризующиеся развитием гиперкинезов по типу дистонии, хореи или баллизма во время фазы медленного сна [2]. Пароксизмы обычно короткие – 30–45 секунд. Некоторые авторы категоричны в отнесении ПГД к семейной форме лобной эпилепсии [20], другие рассматривают её как вариант пароксизмальной дискинезии [2]. На практике дифференциальная диагностика этих состояний порой бывает чрезвычайно затруднительна.

Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис (кривошея).

Дебют обычно наблюдается в возрасте до 3 месяцев, но может варьировать от первых недель жизни до 30 месяцев [21]. Клинические проявления включают безболезненные пароксизмальные повороты головы, сторона которых может меняться [22]. Иногда в процесс вовлекаются также мышцы туловища (*tortipelvis*). Длительность приступа – от нескольких минут до нескольких дней. Обычно самостоятельно проходят к 5 годам [22]. Есть сообщения о появлении у пациентов с ДПТ мигрени в более позднем возрасте, что позволяет рассматривать данный вид дискинезии как вариант детских эквивалентов мигрени и включать его в группу пароксизмальных синдромов детства [22].

Психогенные пароксизмальные дискинезии

Функциональные или психогенные пароксизмальные дискинезии относятся к психогенным двигательным расстройствам. Эту группу патологических состояний характеризует вариабельность клиники, демонстративность (симптомы проявляются при наличии «зрителей»), улучшение состояния на фоне психотерапии, применении плацебо, множественные соматизации, сопутствующие психоэмоциональные нарушения, анамнестическая связь с психотравмирующими событиями, предшествующими дебюту жалоб [23]. Кроме того, наряду с дискинезией у пациента могут также присутствовать и другие психогенные двигательные расстройства, например, тремор, дистония, миоклонус, паркинсонизм, нарушения речи и походки, характеристики которых не укладываются в рамки органического поражения нервной системы [24]. Часто наблюдается ассоциация с другими психическими расстройствами: депрессией, тревожностью, паническими атаками.

Хотя психогенные дискинезии не имеют под собой органического субстрата, при проведении обследований, в частности фМРТ, выявляются изменения в функционировании головного мозга, сходные с кинезиогенными и некинезиогенными пароксизмальными дискинезиями [3,25]. У данной категории пациентов наблюдалось усиление

связи между лимбической и моторной сетями [4,25] и сниженная активация областей, участвующих в самосознании, самоконтроле и активном двигательном торможении, таких как поясная извилина и кора островка, а также снижение активации дополнительной моторной области, которая участвует в моторном контроле и подготовке движения. [25].

Диагностика

Диагноз пароксизмальной дискинезии является клиническим. Однако для проведения дифференциальной диагностики (в первую очередь с эпилептическими приступами), а также для установления этиологии вторичной ПД, необходимо проведение соответствующих лабораторных и инструментальных обследований.

Наиболее часто дифференциально-диагностический поиск включает различные формы эпилепсии (ЭЭГ, МРТ головного мозга), нарушения функции щитовидной (ТТГ, Т3, Т4, УЗИ щитовидной железы) и паращитовидной (ионы кальция и фосфора сыворотки крови, паратгормон) желез, болезнь Вильсона-Коновалова (суточная экскреция меди с мочой, церулоплазмин сыворотки крови), рассеянный склероз (МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, вызванные потенциалы головного мозга и др.).

В связи с полигенностью ПД проведение генетического тестирования не нашло применения в рутинной практике, что не исключает его использование в сложных диагностических случаях [7].

Лечение

Подход к лечению пароксизмальных дискинезий зависит от типа и этиологии приступов.

Пароксизмальные кинезиогенные дискинезии.

В качестве медикаментозной терапии возможно применение антиконвульсантов (габапентин, карбамазепин, фенитоин, клоназепам) [2,20]. Для достижения эффекта часто требуются более низкие дозировки препаратов, чем при эпилептических припадках.

Пароксизмальные некинезиогенные дискинезии хуже поддаются лечению антиконвульсантами. В терапии первоочередным является контроль факторов, провоцирующих развитие приступов (депривация сна, курение, употребление алкоголя, стресс, гипервентиляция). При недостаточном контроле приступов возможно применение холинолитиков, леводопы, галоперидола [2].

Пароксизмальные дискинезии, вызванные физической нагрузкой, также плохо поддаются медикаментозному лечению. Для контроля симптомов пациентам рекомендуется ограничение длительных физических нагрузок.

В лечении вторичных дискинезий первоочередной задачей является контроль течения основ-

ного заболевания. В качестве симптоматической терапии возможно применение антиконвульсантов (габапентин, клоназепам). Дополнительные немедикаментозные методы коррекции включают модификацию способа жизни: нормализацию режимов труда и отдыха, контроль массы тела, отказ от вредных привычек. Прогноз зависит от течения основного заболевания [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пароксизмальные дискинезии относятся к экстрапирамидной патологии, разделяются по происхождению на первичные и вторичные, по характеру провоцирующего фактора на кинезиогенные, некинезиогенные, спровоцированные физической нагрузкой, гипногенные.

В основе патогенеза первичных дискинезий лежат полигенные мутации (наиболее часто встречаются мутации генов PRRT2, MR-1, SLC2A1, PDE2A), а также нарушения в нейрофизиологии головного мозга в области базальных ганглиев и таламуса, а также некоторых областях коры головного мозга. Для них характерен дебют в детском возрасте и снижение частоты припадков по мере взросления, возможен полный регресс приступов.

Вторичные пароксизмальные дискинезии могут возникать на фоне другой неврологической или соматической патологии. Тяжесть состояния коррелирует с течением основного заболевания, а его лечение облегчает симптомы ПД, либо полностью устраняет их.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm N 075-15-2021-1323

ЛИТЕРАТУРА

1. Selikhova M. V., Zalyalova Z. Z., Bogdanova N. I., Avakyan G. G., Houlden G. Rülfs cramp and other paroxysmal dyskinesia. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015;7(3):40-45 (In Russ.). doi:10.17749/2077-8333.2015.7.3.040-045.
2. Пароксизмальные дискинезии В. Л. Голубев Congress_2017-2-1. Режим доступа: http://www.parkinsonizm.ru/files/Congress_2017-2-1.pdf. Ссылка активна на 27.04.2021.
3. Li X., Lei D., Niu R., Li L., Suo X., Li W., Yang C., Yang T., Ren J., Pinaya W. H. L., Zhou

D., Kemp G. J., Gong Q. Disruption of gray matter morphological networks in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Human brain mappig*. 2020;42(2):398-411. doi:10.1002/hbm.25230

4. Wang J., Wang L., Zang Y., Yang H., Tang H., Gong Q., Chen Z., Zhu C., He Y. Parcellation dependent small world brain functional networks: A resting state fMRI study. *Human brain mappig*. 2008;30(5):1511-23. doi:10.1002/hbm.20623

5. Marcus E. Raichle. The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*. 2015; 38:433-447. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030

6. Claudio M. De Gusmao & Laura Silveira-Moriyama. Paroxysmal movement disorders – practical update on diagnosis and management. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019;19(9):807-822. doi:10.1080/14737175.2019.1648211.

7. Doummar D., Dentel C., Lyautey R., Metreau J., Keren B., Drouot N., Malherbe L., Bouilleret V., Courraud J., Valenti-Hirsch M. P., Minotti L., Doziers-Puyravel B., Bär S., Scholly J, Schaefer E., Nava C., Wirth T., Nasser H., de Salins M., de Saint Martin A., Abi Warde M. T., Kahane Ph., Hirsch E., Anheim M., Friant S., Chelly J., Mignot C., Rudolf G.. Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal dyskinesia. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28:1403-13. doi:10.1038/s41431-020-0641-9.

8. Chen W. J., Lin Y., Xiong Z. Q., et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nature Genetics*. 2011;43:1252–55. doi:10.1038/ng.1008.

9. Tan G. H., Liu Y. Y., Wang L., Li K., Zhang Z. Q., Li H.F., Yang Z. F., Li Y., Li D., Wu M. Y., Yu C. L., Long J. J., Chen R. C., Li L. X., Yin L. P., Liu J. W., Cheng X. W., Shen Q., Shu Y. S., Sakimura K., Liao L. J., Wu Z. Y., Xiong Z. Q. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. *Cell Research*. 2018;28:90–110. doi:10.1038/cr.2017.128.

10. Li H. F., Yang L., Yin D., Chen W. J., Liu G. L., Ni W., Wang N., Yu W., Wu Z. Y., Wang Z. Associations between neuroanatomical abnormality and motor symptoms in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;62:134-140. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.12.029.

11. Roberto Erro Una Marie Sheerin Kailash P. Bhatia. Paroxysmal dyskinesias revisited: A review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Movement Disorders*. 2014; 29(9):1108-16. doi:10.1002/mds.25933.

12. Siokas V., Aloizou A. M., Tsouris Z., Michalopoulou A., Mentis A. A., Dardiotis E. Risk Factor Genes in Patients with Dystonia: A

Comprehensive Review. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2018;8:559. doi:10.7916/D8H438GS.

13. Wang H. X., Li H. F., Liu G. L., Wen X. D., Wu Z. Y. Mutation Analysis of MR-1, SLC2A1, and CLCN1 in 28 PRRT2-negative Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Patients. Chinese Medical Journal. 2016; 129(9):1017-21. doi: 10.4103/0366-6999.180529.

14. Zavala M., Castillo V., González M., Castillo S.. GLUT-1 deficiency syndrome. REV NEUROL. 2019;69:178-179. doi:10.33588/rn.6904.2019126.

15. Zhang C., Zhou X., Feng M., Yue W. Paroxysmal dyskinesia and epilepsy in pseudohypoparathyroidism. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2020;8:e1423. doi:10.1002/mgg3.1423.

16. Gburek-Augustat J., Heinze A., Abou Jamra R., Merckenschlager A. Hemiplegic Migraine in Glut1 Deficiency Syndrome and Paroxysmal Dyskinesia at Ketogenic Diet Induction: Case Report and Literature Review. Movement Disorders Clin Pract. 2020 Oct 6;7(8):965-970. doi:10.1002/mdc3.13087.

17. McGovern, E.M.; Roze, E.; Counihan, T.J. The expanding spectrum of paroxysmal movement disorders: Update from clinical features to therapeutics. Curr. Opin. Neurol. 2018;31:491–497. doi:10.1097/WCO.0000000000000576.

18. Bruno M. K., Hallett M., Gwinn-Hardy K., Sorensen B., Considine E., Tucker S., Lynch D. R., Mathews K. D., Swoboda K. J., Harris J., Soong B.-W., Ashizawa T., Jankovic J., Renner D., Fu Y.-H., Ptacek L. J. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: New diagnostic criteria. Neurology. 2004;63:2280–2287. doi:10.1212/01.WNL.0000147298.05983.50

19. Waln O.; Jankovic, J. Paroxysmal movement disorders. Neurol. Clin. 2015;33:137–152. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.014.

20. Silveira-Moriyama, L.; Kovac, S.; Kurian, M.A.; Houlden, H.; Lees, A.J.; Walker, M.C.; Roze, E.; Paciorkowski, A.R.; Mink, J.W.; Warner, T.T. Phenotypes, genotypes, and the management of paroxysmal movement disorders. Dev. Med. Child Neurol. 2018;60:559–565. doi:10.1111/dmcn.13744.

21. Bonnet, C.; Roubertie, A.; Doummar, D.; Bahi-Buisson, N.; de Cock, V.C.; Roze, E. Developmental and benign movement disorders in childhood. Mov. Disord. 2010;25:1317–34. doi:10.1002/mds.22944.

22. Fernández-Alvarez, E. Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2018;22:230–237. doi:10.1016/j.ejpn.2018.01.003

23. Слободин Т. Н.. Психогенные двигательные расстройства. НейроNews. 2015;4(68). Режим доступа: <https://neuronews.com.ua/uploads/>

issues/2015/4(68)/2811413854.pdf. Ссылка активна на 27.04.2021.

24. Garone G., Capuano A., Travaglini L., Graziola F., Stregapede F., Zanni G., Vigevano F., Bertini E., Nicita F.. Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(10):3603. doi:10.3390/ijms21103603.

25. Baizabal-Carvallo J. F., Hallett M., Jankovic J.. Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. Neurobiology of Disease. 2019;127:32-44. doi:10.1016/j.nbd.2019.02.013.

REFERENCES

1. Selikhova M. V., Zalyalova Z. Z., Bogdanova N. I., Avakyan G. G., Houlden G. Rülfs cramp and other paroxysmal dyskinesia. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2015;7(3):40-45 (In Russ.). doi:10.17749/2077-8333.2015.7.3.040-045.

2. Paroxysmal dyskinesias. V.L. Golubev. Congress_2017-2-1. http://www.parkinsonizm.ru/files/Congress_2017-2-1.pdf. Link active 27.04.2021.

3. Li X., Lei D., Niu R., Li L., Suo X., Li W., Yang C., Yang T., Ren J., Pinaya W. H. L., Zhou D., Kemp G. J., Gong Q. Disruption of gray matter morphological networks in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Human brain mappig. 2020;42(2):398-411. doi:10.1002/hbm.25230

4. Wang J., Wang L., Zang Y., Yang H., Tang H., Gong Q., Chen Z., Zhu C., He Y. Parcellation dependent small world brain functional networks: A resting state fMRI study. Human brain mappig. 2008;30(5):1511-23. doi:10.1002/hbm.20623

5. Marcus E. Raichle. The Brain's Default Mode Network. Annual Review of Neuroscience. 2015; 38:433-447. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030

6. Claudio M. De Gusmao & Laura Silveira-Moriyama. Paroxysmal movement disorders – practical update on diagnosis and management. Expert Review of Neurotherapeutics. 2019;19(9):807-822. doi:10.1080/14737175.2019.1648211.

7. Doummar D., Dentel C., Lyautey R., Metreau J., Keren B., Drouot N., Malherbe L., Bouilleret V., Courraud J., Valenti-Hirsch M. P., Minotti L., Doziers-Puyravel B., Bär S., Scholly J, Schaefer E., Nava C., Wirth T., Nasser H., de Salins M., de Saint Martin A., Abi Warde M. T., Kahane Ph., Hirsch E., Anheim M., Friant S., Chelly J., Mignot C., Rudolf G.. Biallelic PDE2A variants: a new cause of syndromic paroxysmal dyskinesia. European Journal of Human Genetics. 2020;28:1403-13. doi:10.1038/s41431-020-0641-9.

8. Chen W. J., Lin Y., Xiong Z. Q., et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2

- that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nature Genetics*. 2011;43:1252–55. doi:10.1038/ng.1008.
9. Tan G. H., Liu Y. Y., Wang L., Li K., Zhang Z. Q., Li H.F., Yang Z. F., Li Y., Li D., Wu M. Y., Yu C. L., Long J. J., Chen R. C., Li L. X., Yin L. P., Liu J. W., Cheng X. W., Shen Q., Shu Y. S., Sakimura K., Liao L. J., Wu Z. Y., Xiong Z. Q. PRRT2 deficiency induces paroxysmal kinesigenic dyskinesia by regulating synaptic transmission in cerebellum. *Cell Research*. 2018;28:90–110. doi:10.1038/cr.2017.128.
10. Li H. F., Yang L., Yin D., Chen W. J., Liu G. L., Ni W., Wang N., Yu W., Wu Z. Y., Wang Z. Associations between neuroanatomical abnormality and motor symptoms in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;62:134–140. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.12.029.
11. Roberto Erro Una Marie Sheerin Kailash P. Bhatia. Paroxysmal dyskinesias revisited: A review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Movement Disorders*. 2014; 29(9):1108–16. doi:10.1002/mds.25933.
12. Siokas V., Aloizou A. M., Tsouris Z., Michalopoulou A., Mentis A. A., Dardiotis E. Risk Factor Genes in Patients with Dystonia: A Comprehensive Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2018;8:559. doi:10.7916/D8H438GS.
13. Wang H. X., Li H. F., Liu G. L., Wen X. D., Wu Z. Y. Mutation Analysis of MR-1, SLC2A1, and CLCN1 in 28 PRRT2-negative Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Patients. *Chinese Medical Journal*. 2016; 129(9):1017–21. doi: 10.4103/0366-6999.180529.
14. Zavala M., Castillo V., González M., Castillo S.. GLUT-1 deficiency syndrome. *REV NEUROL*. 2019;69:178–179. doi:10.33588/rn.6904.2019126.
15. Zhang C., Zhou X., Feng M., Yue W. Paroxysmal dyskinesia and epilepsy in pseudohypoparathyroidism. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020;8:e1423. doi:10.1002/mgg3.1423.
16. Gburek-Augustat J., Heinze A., Abou Jamra R., Merckenschlager A. Hemiplegic Migraine in Glut1 Deficiency Syndrome and Paroxysmal Dyskinesia at Ketogenic Diet Induction: Case Report and Literature Review. *Movement Disorders Clin Pract*. 2020 Oct 6;7(8):965–970. doi:10.1002/mdc3.13087.
17. McGovern, E.M.; Roze, E.; Counihan, T.J. The expanding spectrum of paroxysmal movement disorders: Update from clinical features to therapeutics. *Curr. Opin. Neurol*. 2018;31:491–497. doi:10.1097/WCO.0000000000000576.
18. Bruno M. K., Hallett M., Gwinn-Hardy K., Sorensen B., Considine E., Tucker S., Lynch D. R., Mathews K. D., Swoboda K. J., Harris J., Soong B.-W., Ashizawa T., Jankovic J., Renner D., Fu Y.-H., Ptacek L. J. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: New diagnostic criteria. *Neurology*. 2004;63:2280–2287. doi:10.1212/01.WNL.0000147298.05983.50
19. Waln O.; Jankovic. J. Paroxysmal movement disorders. *Neurol. Clin*. 2015;33:137–152. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.014.
20. Silveira-Moriyama, L.; Kovac, S.; Kurian, M.A.; Houlden, H.; Lees, A.J.; Walker, M.C.; Roze, E.; Paciorkowski, A.R.; Mink, J.W.; Warner, T.T. Phenotypes, genotypes, and the management of paroxysmal movement disorders. *Dev. Med. Child Neurol*. 2018;60:559–565. doi:10.1111/dmcn.13744.
21. Bonnet, C.; Roubertie, A.; Doummar, D.; Bahi-Buisson, N.; de Cock, V.C.; Roze, E. Developmental and benign movement disorders in childhood. *Mov. Disord*. 2010;25:1317–34. doi:10.1002/mds.22944.
22. Fernández-Alvarez, E. Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2018;22:230–237. doi:10.1016/j.ejpn.2018.01.003.
23. T.N. Slobodin. Psychogenic motor disturbances. *Neuronews*. 2015; 4 (68)'. Link: [https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2015/4\(68\)/2811413854.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/issues/2015/4(68)/2811413854.pdf). Link active 27.04.2021.
24. Garone G., Capuano A., Travaglini L., Graziola F., Stregapede F., Zanni G., Vigevano F., Bertini E., Nicita F.. Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21(10), 3603. doi:10.3390/ijms21103603.
25. Baizabal-Carvallo J. F., Hallett M., Jankovic J.. Pathogenesis and pathophysiology of functional (psychogenic) movement disorders. *Neurobiology of Disease*. 2019;127:32–44. doi:10.1016/j.nbd.2019.02.013.